

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i 1 ml.

Certolizumab pegol er et rekombinant, humaniseret antistof Fab'-fragment mod tumornekrosefaktor-alfa (TNF α), som er fremstillet ved ekspresion i *Escherichia coli* og konjugeret til polyethylenglycol (PEG).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning. Opløsningens pH er ca. 4,7.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Cimzia i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til:

- Behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive MTX har været utilstrækkelig. Cimzia kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller når fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.
- Behandling af svær, aktiv og progressiv RA hos voksne, som ikke tidligere er blevet behandlet med MTX eller andre DMARDs.

Det er vist, at Cimzia i kombination med MTX reducerer udviklingen af ledsader, målt ved røntgen, og forbedrer den fysiske funktion.

Aksial spondyloarthritis

Cimzia er indiceret til behandling af svær aksial spondyloarthritis (axSpA) hos voksne omfattende:

Ankyloserende spondylitis (AS) (også kaldet radiografisk aksial spondyloarthritis)

Voksne med svær, aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante overfor antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS (også kaldet non-radiografisk aksial spondyloarthritis)

Voksne med svær, aktiv aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, men med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller ved magnetisk resonans scanning (MR), og som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante overfor NSAID.

Psoriasisarthritis

Cimzia i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis hos voksne, hvor responsen på tidligere behandling med DMARDs har været utilstrækkelig.

Cimzia kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller når fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Plaque psoriasis

Cimzia er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

For detaljer vedrørende terapeutisk virkning, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og superviseres af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, for hvilke Cimzia er indiceret. Patienterne bør få udleveret det særlige patient-påmindelseskort.

Dosering

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, aksial spondylarthritis og plaque psoriasis

Støddosis

Den anbefalede startdosis til voksne patienter er 400 mg Cimzia (givet som 2 subkutane injektioner a 200 mg) ved uge 0, 2 og 4. Ved reumatoid arthritis og psoriasisarthritis bør behandling med MTX fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Vedligeholdelsesdosis

Reumatoid arthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med reumatoid arthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge. Når klinisk respons er bekræftet, kan en alternativ vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 4. uge overvejes. Behandling med MTX bør fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Aksial spondyloarthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med aksial spondyloarthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge. Efter mindst 1 års behandling med Cimzia kan en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge overvejes hos patienter med vedvarende remission (se pkt. 5.1).

Psoriasisarthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med psoriasisarthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge. Når klinisk respons er bekræftet, kan en alternativ vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 4. uge overvejes. Behandling med MTX bør fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Tilgængelige data for de ovennævnte indikationer indikerer, at der sædvanligvis opnås klinisk respons inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for de første 12 behandlingsuger.

Plaque psoriasis

Efter startdosen er vedligeholdelsesdosen af Cimzia til voksne patienter med plaque psoriasis 200 mg hver 2. uge. En dosis på 400 mg hver anden uge kan overvejes hos patienter med utilstrækkeligt respons (se punkt 5.1).

Tilgængelige data hos voksne med plaque psoriasis indikerer, at der sædvanligvis opnås klinisk respons inden for 16 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for de første 16 behandlingsuger. Visse patienter, som indledningsvist udviste delvis respons, kan efterfølgende blive bedre ved at fortsætte behandling i længere tid end 16 uger.

Glemt dosis

Patienter, som glemmer en dosis, bør rådgives i at injicere den næste Cimzia-dosis, så snart de husker det, og derefter fortsætte injektion af efterfølgende doser, som planlagt.

Specielle populationer

Pædiatrisk population (< 18 år)

Cimzias sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke fastlagt. Der er ingen tilgængelige data.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der kræves ingen dosisjustering. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen effekt af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Cimzia er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Administration

Hele indholdet (1 ml) i den fyldte sprøjte bør udelukkende administreres som subkutan injektion. Egnede injektionssteder inkluderer låret eller maven.

Hvis lægen vurderer, det er hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere den fyldte sprøjte med Cimzia efter passende oplæring i injektionsteknik og med lægelig opfølgning efter behov. Den fyldte sprøjte med kanylebeskyttelse bør kun anvendes af sundhedspersonalet. Lægen og patienten bør drøfte hvilken injektionsmetode, der er mest hensigtsmæssig.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis eller opportunistiske infektioner (se pkt 4.4).

Moderat til alvorligt hjertesvigt (NYHA funktionsklasse III/IV) (se pkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Patienterne bør undersøges nøje for tegn og symptomer på infektioner inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med Cimzia. Da eliminationen af certolizumab pegol kan tage op til 5 måneder, bør patienterne fortsat følges i denne periode (se pkt. 4.3).

Behandling med Cimzia må ikke initieres hos patienter med en aktiv infektion af klinisk betydning, inklusive kroniske eller lokale infektioner, før infektionen er under kontrol (se pkt. 4.3).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandlingen med Cimzia, bør følges tæt. Hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, bør behandlingen med Cimzia afbrydes, indtil infektionen er under kontrol. Lægen bør udvise forsigtighed, når brug af Cimzia overvejes til patienter med recidiverende eller opportunistiske infektioner eller med underliggende tilstande i anamnesen, som kan prædisponere patienten for infektioner, inklusive samtidig brug af immunsuppressive lægemidler.

Patienter med reumatoid arthritis vil ikke altid udvise typiske infektionssymptomer, inklusive feber, grundet deres sygdom og samtidig behandling med andre lægemidler. Derfor er tidlig påvisning af enhver infektion, især kliniske atypiske tegn på en alvorlig infektion, afgørende for at mindske forsinkelser af diagnosticering og initiering af behandling.

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis og tuberkulose (inklusive miliær, dissemineret og ekstrapulmonal sygdom) og andre opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, nocardia, candidiasis) er rapporteret hos patienter, som fik Cimzia. I nogle af disse tilfælde har udfaldet været letalt.

Tuberkulose

Før behandling med Cimzia initieres, skal alle patienter vurderes for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret anamnese for personer, som tidligere har haft tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med andre personer med aktiv tuberkulose og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Egnede screeningsundersøgelser, dvs. tuberkulintest og røntgen af thorax, bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførslen af disse undersøgelser noteres på patientens påmindelseskort. De ordinerende læger bør være opmærksomme på risikoen for falske negative resultater af tuberkulintesten, særligt hos patienter der er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose før eller under behandlingen, må behandling med Cimzia ikke påbegyndes, og igangværende behandling skal seponeres (se pkt. 4.3).

Hvis der er mistanke om inaktiv (latent) tuberkulose, bør en læge med erfaring i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle de situationer, som er beskrevet nedenfor, bør balancen mellem fordele og ulemper ved behandling med Cimzia tages meget nøje i betragtning.

Hvis latent tuberkulose diagnosticeres, skal egnet anti-tuberkulosebehandling i henhold til lokale vejledninger påbegyndes, før behandling med Cimzia initieres.

Anti-tuberkulose-behandling bør også tages i betragtning før opstart af behandling med Cimzia hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor det ikke kunne bekræftes, at behandlingen var tilstrækkelig, samt hos patienter, som har signifikante risikofaktorer for tuberkulose til trods for en negativ test for latent tuberkulose. Biologiske tests til tuberkulosescreening bør overvejes før opstart af behandling med Cimzia uden hensyn til BCG-vaccination, hvis der er potentiel latent tuberkuloseinfektion til stede.

På trods af tidligere eller samtidig profylaktisk behandling for tuberkulose er der forekommet tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter, som fik TNF-antagonister herunder Cimzia. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er aktiv tuberkulose reaktiveret under behandling med Cimzia.

Patienter bør informeres om, at de skal søge lægelig rådgivning, hvis der opstår tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, svækket almentilstand/vægttab, let feber, apati), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med Cimzia.

Reaktivering af Hepatitis B-virus (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist herunder certolizumab pegol, og som var kroniske bærere af dette virus (dvs. overfladeantigen-positive). I nogle tilfælde var udfaldet letalt.

Før behandling med Cimzia påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Patienter, som er bærere af HBV, og som har brug for behandling med Cimzia, skal overvåges nøje for sygdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen og i adskillige måneder efter, behandlingen er afsluttet. Der er ikke tilstrækkelige data om antiviral profylakse mod

HBV-reaktivering hos patienter, der er HBV-bærere, i forbindelse med behandling med en TNF-antagonist. Cimzia bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

TNF-antagonisters potentielle rolle ved udviklingen af maligniteter er ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når behandling med TNF-antagonister overvejes til patienter med maligniteter i anamnesen, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, som udvikler maligniteter.

Baseret på den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes.

I kliniske studier med Cimzia og andre TNF-antagonister blev der rapporteret om flere tilfælde af lymfomer og andre maligniteter blandt de patienter, som fik TNF-antagonister, end hos kontrolpatienter, som fik placebo (se pkt. 4.8). Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af leukæmi hos patienter behandlet med en TNF-antagonist.

Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos patienter med reumatoid arthritis med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

Der er ikke udført kliniske studier med patienter, som har maligne sygdomme i anamnesen, eller hos patienter, som fortsætter behandlingen efter at have udviklet maligne sygdomme under behandling med Cimzia.

Hudcancer

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-antagonister, herunder certolizumab pegol (se pkt. 4.8). Regelmæssig undersøgelse af huden anbefales, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Pædiatrisk malignitet

Efter markedsføring er der rapporteret maligniteter, hvoraf nogle har været letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år; ≤ 18 år ved terapistart) behandlet med TNF-antagonister. Ca. halvdelen af tilfældene var lymfomer. De øvrige tilfælde repræsenterede en række forskellige maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der som regel er forbundet med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister kan ikke udelukkes.

Post-marketing er der rapporteret tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter behandlet med TNF-antagonister. Denne sjældne type af T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig. Hovedparten af de rapporterede tilfælde med TNF-antagonist forekom hos unge og unge voksne mænd med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Næsten alle disse patienter havde fået behandling med de immunsupprimerende lægemidler azathioprin og/eller 6-mercaptopurin samtidig med en TNF-antagonist ved eller før diagnosticering. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Cimzia, kan ikke udelukkes.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

I et eksplorativt klinisk studie, hvor brugen af en anden TNF-antagonist, infliximab, blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter hos patienter behandlet med infliximab end hos kontrolpatienter, hovedsageligt i lunger eller hoved og hals. Alle patienter havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når TNF-antagonister anvendes hos KOL-patienter samt hos patienter med en forøget risiko for maligniteter på grund af massiv rygning.

Kronisk herteinsufficiens

Cimzia er kontraindiceret ved moderat til alvorligt hertesvigt (se pkt. 4.3). I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist, blev der observeret forværring af kronisk herteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af kronisk herteinsufficiens. Tilfælde af forværret kronisk herteinsufficiens er også rapporteret hos patienter med reumatoid arthritis i behandling med Cimzia. Cimzia bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let hertesvigt (NYHA funktionsklasse I/II). Behandling med Cimzia skal seponeres hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på kronisk herteinsufficiens.

Hæmatologiske reaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancytopeni, inklusive aplastisk anæmi, ved behandling med TNF-antagonister. Der er rapporteret hæmatologiske bivirkninger, inklusive medicinsk signifikant cytopeni (f.eks. leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), ved behandling med Cimzia (se pkt. 4.8). Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de udvikler sygdomstegn/symptomer, der tyder på blod dyskrasi eller infektion (f.eks. vedvarende feber, øget tendens til blå mærker, blødning, bleghed), under behandling med Cimzia. Det bør overvejes, om behandlingen med Cimzia bør seponeres hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormaliteter.

Neurologiske lidelser

Brug af TNF-antagonister har i sjældne tilfælde været forbundet med nye kliniske symptomer eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyelinisationssygdomme, inklusive multipel sklerose. En omhyggelig vurdering af fordele/ulemper ved behandling med TNF-antagonister bør overvejes nøje, før behandling med Cimzia initieres hos patienter med forudeksisterende eller nyligt indtrufne demyelinisationssygdomme. Sjældne tilfælde af neurologiske sygdomme, inklusive sygdom med krampeanfald, neuritis og perifer neuropati er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Cimzia.

Overfølsomhed

Sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret efter administration af Cimzia. Nogle af disse reaktioner opstod efter den første administrering af Cimzia. Hvis der opstår alvorlige reaktioner, skal administration af Cimzia omgående afbrydes og passende behandling iværksættes.

Der er begrænset dokumentation omhandlende brug af Cimzia hos patienter, som tidligere har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for en anden TNF-antagonist. Hos disse patienter skal der udvises forsigtighed.

Overfølsomhed over for latex

Kanylebeskyttelsen inden i den aftagelige kanylehætte på den fyldte sprøjte med Cimzia indeholder et naturlig gummilatex derivat (se pkt. 6.5). Kontakt med naturlig gummilatex kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex. Der er til dato ikke blevet fundet antigen latexprotein i den aftagelige kanylehætte til den fyldte sprøjte med Cimzia. En potentiel risiko for overfølsomhedsreaktioner kan imidlertid ikke fuldstændigt udelukkes hos personer, der er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

Eftersom tumornekrosefaktor (TNF) medierer betændelse og modulerer cellulært immunrespons, er der mulighed for, at TNF-antagonister, inklusive Cimzia, kan medføre immunsuppression, som kan påvirke værtens modstanddygtighed over for infektioner og maligniteter.

Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan medføre dannelse af antinukleære antistoffer (ANA) og i sjældne tilfælde i udvikling af et lupus-lignende syndrom (se pkt. 4.8). Indvirkningen på udvikling af autoimmune sygdomme ved langtidsbehandling med Cimzia er ikke kendt. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom efter behandling med Cimzia, skal behandlingen seponeres. Cimzia er ikke blevet særligt undersøgt hos patienter med lupus (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Patienter i behandling med Cimzia kan vaccineres undtagen med levende vacciner. Der foreligger ingen data for respons på levende vacciner eller for sekundær overførsel af infektion via levende vacciner hos patienter, som får Cimzia. Levende vacciner bør ikke administreres samtidig med Cimzia.

I et placebokontrolleret klinisk studie hos patienter med reumatoid arthritis blev der observeret samme antistofreaktion ved Cimzia- og placebo-behandling, når polysaccharid-pneumokokvaccine og influenzavaccine blev administreret samtidig med Cimzia. Patienter, der fik Cimzia og samtidig methotrexat, havde et lavere humoralt respons, sammenlignet med patienter, der kun fik Cimzia. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt.

Samtidig brug med andre biologiske lægemidler

Der er rapportet tilfælde af alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28 modulator) og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden nogen øget fordel sammenlignet med TNF-antagonist-behandling alene. Grundet bivirkningernes egenskaber, som er set ved kombinationsbehandling med en anden TNF-antagonist med enten abatacept eller anakinra, kan lignende toksicitet muligvis forekomme ved kombination af anakinra eller abatacept og andre TNF-antagonister. Derfor anbefales en kombination af certolizumab pegol og anakinra eller abatacept ikke (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed ved kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Cimzia. Certolizumab pegols halveringstid på 14 dage bør tages i betragtning, hvis der planlægges kirurgi. En patient, som behøver kirurgi under behandling med Cimzia, bør observeres nøje for infektioner, og der bør tages passende forholdsregler.

Analyse af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)

Der er påvist interferens med visse koagulationsanalyser hos patienter i behandling med Cimzia. Cimzia kan forårsage fejlagtigt forhøjede APTT-analyseresultater hos patienter uden koagulationsabnormaliteter. Denne virkning er blevet observeret med *PTT-Lupus Anticoagulant Test* (LA) og *Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time Automate Test* (STA-PTT) fra *Diagnostica Stago* samt *HemosIL APTT-SP Liquid Test* og *HemosIL Lyophilised Silica Test* fra *Instrumentation Laboratories*. Andre APTT-analyser kan muligvis også være påvirket. Der er ingen evidens for, at behandling med Cimzia kan påvirke koagulation *in vivo*. Når patienterne har fået Cimzia, skal abnorme koagulationsresultater fortolkes meget omhyggeligt. Der er ikke observeret interferens med analyser af trombintid (TT) eller protrombintid (PT).

Ældre patienter

I de kliniske studier var der en tydeligt højere forekomst af infektioner blandt personer ≥ 65 år sammenlignet med yngre personer, selvom erfaringen er begrænset. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter samt udvises særlig opmærksomhed i forhold til udvikling af infektioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at samtidig behandling med methotrexat, kortikosteroider, non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) og analgetika ikke havde indvirkning på certolizumab pegols farmakokinetik.

Kombination af certolizumab pegol og anakinra eller abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering af Cimzia og methotrexat havde ingen signifikant indvirkning på methotrexats farmakokinetik. Ved sammenligning af undersøgelser viste certolizumab pegols farmakokinetik sig at være lig dem, som tidligere var observeret hos raske individer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Brug af passende kontraception for kvinder i den fertile alder bør overvejes. For kvinder, som planlægger graviditet, bør det kliniske behov for vedvarende brug af Cimzia evalueres. Hvis det besluttet at fjerne Cimzia fra kroppen før undfangelsen, skal prævention fortsættes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia (se pkt. 5.2).

Graviditet

Data fra mennesker

Data fra anvendelse hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.500 graviditeter eksponeret for Cimzia i første trimester) fra prospektive rapporterede graviditeter med kendt graviditetsudfald indikerer ingen misdannelser eller føtal-/neonatal toksicitet. Der foregår vedvarende, løbende dataindsamling med indberetning af tilfælde til lægemiddelovervågning og et graviditetsregister.

I et graviditetsregister (OTIS-forsøget) var andelen af alvorlige fødselsdefekter hos levendefødte spædbørn 15/132 (11,4 %) hos kvinder behandlet med Cimzia som minimum i løbet af det første trimester, og 8/126 (6,3 %) hos kvinder med de samme indikerede sygdomme, som ikke var behandlet med Cimzia (relativ risiko 1,85; 95 % CI 0,74 til 4,60). En tilsvarende sammenhæng blev set, når kvinder behandlet med Cimzia blev sammenlignet med kvinder, som ikke havde en sygdom, der svarede til godkendte indikationer for Cimzia (andel 10/126 [7,9 %] og relativ risiko 1,65; 95 % CI 0,75 til 3,64). Der blev ikke identificeret et mønster for større eller mindre defekter. Der var ingen tydelige forskelle mellem gruppen behandlet med Cimzia og begge sammenligningsgrupper for spontan abort, alvorlige eller opportunistiske infektioner, hospitalsindlæggelser, bivirkninger ved vaccine hos børn, som blev fulgt i op til 5-års alderen. Der blev ikke rapporteret nogen dødfødsler eller svangerskabsafbrydelser i Cimzia-gruppen, mens der blev rapporteret 2 dødfødsler og 3 svangerskabsafbrydelser i gruppen, som ikke var eksponeret for sygdom. Fortolkningen af data kan være påvirket af forsøgets metodologiske begrænsninger, herunder lille prøvestørrelse og ikke-randomiseret design.

I et klinisk forsøg, der involverede 21 kvinder, som fik Cimzia i løbet af graviditet, var plasmakoncentrationer af certolizumab pegol inden for området for koncentrationer observeret hos voksne patienter, som ikke var gravide (se pkt. 5.2).

I et klinisk studie blev 16 kvinder behandlet med certolizumab pegol (200 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge) under graviditeten. Plasmakoncentrationerne af certolizumab pegol, som blev målt hos 14 spædbørn ved fødslen, var under kvantificeringsgrænsen i 13 prøver; én var på 0,042 µg/ml med en spædbarn/moder plasma-ratio på 0,09 % ved fødslen. Ved uge 4 og 8 var den målte koncentration under kvantificeringsgrænsen hos alle spædbørnene. Den kliniske signifikans af lave niveauer af certolizumab pegol hos spædbørn er ukendt. Det anbefales, at der ventes mindst 5 måneder efter moderens sidste Cimzia dosis under graviditeten, inden der administreres levende eller levende, svækkede vacciner (f.eks. BCG-vaccine), medmindre fordelene af vaccinationen klart opvejer den teoretiske risiko, der er forbundet med administrationen af levende eller levende, svækkede vacciner til spædbørnene.

Data fra dyr

Dyrestudier viste ikke evidens for nedsat fertilitet eller fosterskade ved brug af anti-rotte-TNF- α fra gnavere. Dog er disse dyrestudier ikke tilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet hos mennesker (se pkt. 5.3). På grund af hæmningen af TNF- α , kan administrering af Cimzia under graviditet påvirke det normale immunrespons hos den nyfødte.

Prækliniske studier antyder, at et homologt Fab-fragment af certolizumab pegol (ingen Fc-region) i lav eller ubetydelig grad overføres via placenta (se pkt. 5.3).

Cimzia kan anvendes under graviditeten, hvis det er klinisk nødvendigt. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Amning

Cimzia kan anvendes under amning.

I et klinisk studie med 17 ammende kvinder, som blev behandlet med Cimzia, blev der observeret minimal overførsel af certolizumab pegol fra plasma til modermælk. Procentdelen af den materielle dosis af certolizumab pegol, som når spædbarnet i løbet af en periode på 24 timer, blev estimeret til at være 0,04 % til 0,30 %. Da certolizumab pegol er et protein, som nedbrydes i mave-tarm-kanalen efter oral administration, forventes den absolutte biotilgængelighed derudover at være meget lav hos et ammet spædbarn.

Fertilitet

Der er observeret påvirkning af sædens motilitet samt en tendens til nedsat antal sædceller hos hangnavere uden åbenlys påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

I et klinisk studie til bedømmelse af certolizumab pegols effekt på sædkvalitetsparametre blev 20 raske mandlige forsøgspersoner randomiseret til at få en enkelt subkutan dosis af 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I opfølgningsperioden på 14 uger blev der ikke set nogen effekt af certolizumab pegol på sædkvalitetsparametre sammenlignet med placebo.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (inklusive vertigo, synsforstyrrelser og træthed) kan forekomme efter administrering af Cimzia (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Reumatoid arthritis

Cimzia blev undersøgt i op til 92 måneder hos 4.049 patienter med reumatoid arthritis i kontrollerede og åbne studier.

I placebokontrollerede studier havde patienter, som fik Cimzia, ca. fire gange længere eksponeringsvarighed end placebogruppen. Denne forskel i eksponering skyldes primært, at patienter, som fik placebo, havde større tendens til at trække sig fra studierne før tid. Endvidere blev patienter, som ikke responderede på behandlingen i uge 16 i studie RA-I og RA-II, obligatorisk trukket ud af studierne, og af disse patienter havde størstedelen fået placebo.

Andelen af patienter, som stoppede behandlingen under de kontrollerede studier på grund af bivirkninger, var 4,4% for patienter som fik Cimzia, og 2,7% for patienter som fik placebo.

De hyppigste bivirkninger tilhørte systemorganklasserne "Infektioner og parasitære sygdomme", rapporteret hos 14,4% af patienterne, som fik Cimzia, og hos 8,0% af patienterne, som fik placebo, "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet", rapporteret hos 8,8% af patienterne, som fik Cimzia, og 7,4% af patienterne, som fik placebo, samt "Hud og subkutane væv", rapporteret hos 7,0% af patienterne, som fik Cimzia, og 2,4% af patienterne, som fik placebo.

Aksial spondyloarthritis

Cimzia blev indledningsvist undersøgt i op til 4 år hos 325 patienter med aktiv aksial spondyloarthritis (inklusive ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis) i det kliniske studie AS001, hvilket omfatter en 24-ugers placebokontrolleret fase efterfulgt af 24 uger med blindede doser, og en 156-ugers ublindat (*open label*) behandlingsperiode. Cimzia blev efterfølgende undersøgt hos 317 patienter med non-radiografisk aksial spondyloarthritis i et placebokontrolleret studie i 52 uger (AS0006). Cimzia blev også undersøgt hos patienter med aksial spondyloarthritis (inklusive ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis) i et klinisk studie, der varede op til 96 uger, hvilket omfattede en 48-ugers ublindat (*open label*) indkøringsfase (N=736) efterfulgt af en 48-ugers placebokontrolleret fase (N=313) for patienter i vedvarende remission (C-OPTIMISE). Cimzia blev også undersøgt i et 96-ugers åbent studie med 89 axSpA-patienter med dokumenteret opblussen af anterior uveitis i anamnesen. I alle 4 studier svarede sikkerhedsprofilen hos disse patienter til sikkerhedsprofilen hos patienter med reumatoid arthritis samt tidligere erfaringer med Cimzia.

Psoriasisarthritis

Cimzia blev undersøgt i op til 4 år hos 409 patienter med psoriasisarthritis i det kliniske studie PsA001, hvilket omfatter en 24-ugers placebokontrolleret fase efterfulgt af 24 uger med blindede doser, og en 168-ugers ublindat (*open label*) behandlingsperiode. Sikkerhedsprofilen hos patienter med psoriasisarthritis, som blev behandlet med Cimzia, svarede til sikkerhedsprofilen hos patienter med reumatoid arthritis samt tidligere erfaringer med Cimzia.

Plaque psoriasis

Cimzia blev undersøgt hos 1.112 patienter med psoriasis i kontrollerede og ikke-blindede studier i op til 3 år. I fase 3-programmet blev den indledende periode og vedligeholdelsesperioden efterfulgt af en 96-ugers ikke-blindet behandlingsperiode (se pkt. 5.1). Den langsigtede sikkerhedsprofil for Cimzia 400 mg hver 2. uge og Cimzia 200 mg hver 2. uge var generelt sammenlignelig og i overensstemmelse med tidligere erfaringer med Cimzia.

I kontrollerede kliniske studier til og med uge 16 var andelen af patienter med alvorlige bivirkninger 3,5 % for Cimzia og 3,7 % for placebo.

Andelen af patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger i de kontrollerede kliniske studier, var 1,5 % for patienter, der blev behandlet med Cimzia, og 1,4 % for patienter, der blev behandlet med placebo.

De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret til og med uge 16, hørte til systemorganklasserne "Infektioner og parasitære sygdomme", der blev rapporteret for 6,1 % af patienter på Cimzia, og 7 % af patienter på placebo, "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet", rapporteret for 4,1 % af patienter på Cimzia og 2,3 % af patienter på placebo, samt "Hud og subkutane væv", rapporteret for 3,5 % af patienter på Cimzia og 2,8 % af patienter på placebo.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger primært på basis af erfaringer fra placebokontrollerede kliniske studier og tilfælde efter markedsføring, og som i det mindste muligvis er relateret til Cimzia, er opført efter frekvens og systemorganklasser i tabel 1 nedenfor. Frekvensgrupperne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er opført efter aftagende alvorlighedsgrad inden for hver frekvensgruppe.

Tabel 1 Bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	bakterielle infektioner (inklusive absces), virale infektioner (inklusive herpes zoster, papillomavirus, influenza)
	Ikke almindelig	sepsis (inklusive multiorgansvigt, septisk shock), tuberkulose (inklusive miliær, dissemineret og ekstrapulmonal sygdom), svampeinfektioner (inklusive opportunistiske)
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	maligniteter i blod- og lymfesystemet (inklusive lymfomer og leukæmi), faste organ tumorer, non-melanom hudcancer, præmaligne læsioner (inklusive oral leukoplaki, melanocytisk nævus), benigne tumorer og cyster (inklusive hudpapillom)
	Sjælden	gastrointestinale tumorer, melanomer
	Ikke kendt	Merkelcellekarcinom*, Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem	Almindelig	eosinofile sygdomme, leukopeni (inklusive neutropeni, lymfopeni)
	Ikke almindelig	anæmi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytose
	Sjælden	pancytopeni, splenomegali, erythrocytose, morfologiske forandringer i de hvide blodlegemer
Immunsystemet	Ikke almindelig	vaskulitis, lupus erythematosus, lægemiddelloverfølsomhed (inklusive anafylaktisk shock), allergiske lidelser, autoantistof positiv
	Sjælden	angioødem, sarkoidose, serumsyge, panniculitis (inklusive erythema nodosum), forværede symptomer på dermatomyositis**
Det endokrine system	Sjælden	thyreoideasygdomme
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	elektrolytforstyrrelser, dyslipidæmi, appetitforstyrrelser, vægtændring
	Sjælden	hæmosiderose
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	angst og humørsvingninger (inklusive associerede symptomer)
	Sjælden	selvmordsforsøg, delirium, mentalforstyrrelser
Nervesystemet	Almindelig	hovedpine (inklusive migræne), sensoriske abnormaliteter
	Ikke almindelig	perifere neuropatier, svimmelhed, tremor
	Sjælden	kramper, inflammation i kranienerverne, påvirket koordination eller balance
	Ikke kendt	multipel sclerose*, Guillain-Barré syndrom*
Øjne	Ikke almindelig	synsforstyrrelser (inklusive nedsat syn), inflammation i øje eller øjenlåg, lakrimationsforstyrrelser
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	kardiomyopati (inklusive hjertesvigt), iskæmisk koronararteriesygdom, arytmier (inklusive atrieflimmer), palpitationer
	Sjælden	pericarditis, atrioventrikulært blok
Vaskulære sygdomme	Almindelig	hypertension

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
	Ikke almindelig	blødning (hvilket som helst sted), hyperkoagulation (inklusive tromboflebit, lungeemboli), synkope, ødem (inklusive perifert, faciale), ekkymoser (inklusive hæmatomer, petekkier)
	Sjælden	cerebrovaskulær hændelse, arteriosklerose, Raynauds syndrom, livedo retikularis, telangiectasia
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	astma og lignende symptomer, pleural effusion og symptomer, kongestion og inflammation i luftvejene, hoste
	Sjælden	interstitiel lungesygdom, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	ascites, gastrointestinal ulceration og perforering, inflammation i mave-tarm-kanalen (hvilket som helst sted), stomatitis, dyspepsi, abdominal distension, orofaryngeal tørhed
	Sjælden	odynophagi, hypermotilitet
Lever og galdeveje	Almindelig	hepatitis (inklusive forhøjet leverenzym)
	Ikke almindelig	hepatopati (inklusive cirrhose), kolestase, øget indhold af bilirubin i blodet
	Sjælden	cholelithiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	alopeci, nyopstået eller forværring af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) og lignende tilstande, dermatitis og eksem, lidelser i svedkirtlerne, sår på huden, fotosensitivitet, akne, misfarvning af huden, tør hud, lidelser i negle og neglelejet
	Sjælden	hudeksfoliation og afskalning, bulløse tilstande, forandringer i hårstrukturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erythema multiforme**, lichenoid reaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	muskellidelser, forhøjet indhold af kreatininfosfokinase i blodet
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	nedsat nyrefunktion, blod i urinen, blære- og urinvejsymptomer
	Sjælden	nefropati (inklusive nefritis)
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	forstyrrelser i menstruationscyklus og livmoderblødning (inklusive amenorré), brystlidelser
	Sjælden	seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	pyreksi, smerter (hvilket som helst sted), asteni, pruritus (hvilket som helst sted), reaktioner på injektionsstedet
	Ikke almindelig	kuldegysninger, influenzalignende sygdom, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
	Sjælden	fistel (et hvilket som helst sted)
Undersøgelser	Ikke almindelig	forhøjet indhold af alkalisk fosfatase, forlænget koagulationstid
	Sjælden	forhøjet indhold af urinsyre i blodet

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	skader på huden, nedsat sårheling

*Disse hændelser er relateret til gruppen af TNF-antagonister, men tilfælde med certolizumab pegol er ikke kendt.

**Disse hændelser er relateret til gruppen af TNF-antagonister.

De supplerende, følgende ikke almindelige bivirkninger er blevet observeret med Cimzia ved andre indikationer: gastrointestinale stenoser og obstruktioner, generel forværring af det fysiske helbred, spontan abort og azoospermi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Incidensraten af nye infektionstilfælde i placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis var 1,03 pr. patientår for alle patienter, som fik Cimzia, og 0,92 pr. patientår for alle patienter, som fik placebo. Infektionerne bestod primært af infektioner i de øvre luftveje, urinvejsinfektioner, infektioner i de nedre luftveje og virale herpesinfektioner (se pkt. 4.3 og 4.4).

I de placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis var der flere nye tilfælde af alvorlige infektioner i behandlingsgruppen som fik Cimzia (0,07 pr. patientår; alle doser) end med placebo (0,02 pr. patientår). De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni og tuberkulose. Alvorlige infektioner inkluderede også invasive opportunistiske infektioner (f.eks. pneumocytose, candida esophagitis, nocardia og dissemineret herpes zoster). Der er ikke evidens for en forøget infektionsrisiko ved vedvarende eksponering over tid (se pkt. 4.4).

Incidensraten af nye tilfælde med infektioner i placebokontrollerede kliniske studier med psoriasis var 1,37 pr. patient-år for alle Cimzia-behandlede patienter og 1,59 pr. patient-år for alle placebo-behandlede patienter. Infektionerne bestod primært af infektioner i de øvre luftveje og virusinfektioner (herunder herpes-infektioner). Forekomst af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patient-år for Cimzia-behandlede patienter. Der blev ikke rapporteret alvorlige infektioner for placebo-behandlede patienter. Der er ingen evidens for en øget risiko for infektioner med fortsat eksponering over tid.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I Cimzia RA kliniske studier, hvor i alt 4.049 patienter blev behandlet, svarende til 9.277 patientår, blev der, med undtagelse af non-melanomer i huden, observeret 121 maligniteter, inklusive 5 tilfælde af lymfomer. I kliniske studier med Cimzia ved reumatoid arthritis forekom tilfælde af lymfomer med en incidensrate på 0,05 pr. 100 patientår og melanomer med en incidensrate på 0,08 pr. 100 patientår (se pkt. 4.4). Der blev også observeret et tilfælde af lymfom i det kliniske fase III-studie med psoriasisarthritis.

Bortset fra ikke-melanom hudkræft, blev der observeret 11 maligniteter, herunder 1 tilfælde af lymfom, i de kliniske studier med Cimzia til behandling af psoriasis, hvor i alt 1.112 patienter blev behandlet, repræsenterende 2.300 patient-år.

Autoimmunitet

I de pivotale studier med reumatoid arthritis for personer som var ANA-negative ved *baseline* udviklede 16,7% af dem, som blev behandlet med Cimzia, positive ANA-titer sammenlignet med 12% af personerne i placebogruppen. For personer, som var negative i forhold til anti-dsDNA antistof ved *baseline*, udviklede 2,2% af dem, som blev behandlet med Cimzia positive anti-dsDNA antistof-titer sammenlignet med 1,0% af personerne i placebogruppen. I både placebokontrollerede og åbne kliniske opfølgingsstudier af reumatoid arthritis blev lupuslignende syndrom kun sjældent observeret. Der har været rapporter om tilfælde af andre immunmedierede tilstande; årsagssammenhængen med Cimzia er ikke kendt. Indvirkningen på udviklingen af autoimmune sygdomme ved langtidsbehandling med Cimzia er ikke kendt.

Reaktioner på injektionsstedet

I de placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis udviklede 5,8% af patienterne, som blev behandlet med Cimzia, reaktioner på injektionsstedet, såsom erytem, kløe, hæmatomer, smerter, hævelse eller blåfarvning, sammenlignet med 4,8% af patienterne, som fik placebo. Der blev observeret smerter på injektionsstedet hos 1,5% af patienterne, som blev behandlet med Cimzia, men ingen tilfælde medførte seponering.

Forhøjet indhold af kreatininfosfokinase

Frekvensen af forhøjet indhold af kreatininfosfokinase (CPK) var generelt højere hos patienter med axSpA sammenlignet med patienter med RA. Frekvensen var højere både hos patienter, der blev behandlet med placebo (henholdsvis 2,8% hos patienter med axSpA vs. 0,4% hos patienter med RA), og hos patienter, som blev behandlet med Cimzia (henholdsvis 4,7% hos patienter med axSpA vs. 0,8% hos patienter med RA). CPK-stigningerne i axSpA-studiet var for det meste mindre til moderate og forbigående, og den klinisk betydning er ukendt. Ingen tilfælde førte til seponering.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænset toksicitet under de kliniske studier. Der er indgivet gentagne doser på op til 800 mg ved subkutan administration og 20 mg/kg ved intravenøs administration. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienter overvåges nøje med henblik på bivirkninger eller påvirkninger, og at passende symptomatisk behandling indledes omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α)-hæmmere, ATC-kode: L04AB05

Virkningsmekanisme

Cimzia har høj affinitet til human TNF- α og binder med en dissociationskonstant (KD) på 90 pM. TNF- α er et vigtigt pro-inflammatorisk cytokin med en central rolle i inflammatoriske processer. Cimzia neutraliserer selektivt TNF- α (IC₉₀ på 4 ng/ml til inhibering af human TNF- α i *in vitro* L929 murine fibrosarcom-cytotoksicitetsanalyse) men neutraliserer ikke lymfotoksin- α (TNF- β).

Det er vist, at Cimzia neutraliserer membranrelateret og opløselig human TNF- α på dosisafhængig vis. Inkubation af monocytter med Cimzia resulterede i en dosisafhængig hæmning af lipopolysakkarid (LPS)-induceret TNF- α og IL-1 β produktion i humane monocytter.

Cimzia indeholder ikke en krystalliserbar-fragment (Fc)-region, som normalt er til stede i et komplet antistof, og som derfor ikke binder komplement eller forårsager antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet *in vitro*. Det inducerer ikke apoptose *in vitro* i humane perifere blodderiverede monocytter eller lymfocytter eller neutrophil degranulation.

Klinisk virkning

Reumatoid arthritis

Cimzias virkning og sikkerhed er vurderet i 2 randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde, kliniske studier, RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID 2), hos patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid arthritis, som er diagnosticeret i henhold til *American College of Rheumatology* (ACR)-kriterier. Patienterne havde hver ≥ 9 hævede eller ømme led og havde aktiv RA i mindst 6 måneder før *baseline*. Cimzia blev administreret subkutant i kombination med MTX i minimum 6 måneder med stabile doser på mindst 10 mg ugentlig i 2 måneder i begge studier. Der er ingen erfaring med Cimzia i kombination med DMARDs udover MTX.

Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt klinisk studie (C-EARLY) hos voksne patienter med aktiv RA, der ikke havde fået DMARD tidligere. I C-EARLY-studiet var patienterne ≥ 18 år, havde ≥ 4 hævede og ømme led og skulle være diagnosticeret med moderat til svær aktiv og progressiv RA inden for det seneste år (defineret i henhold til 2010 ACR/*European League Against Rheumatism* (EULAR) klassifikationskriterier).

Ved *baseline* var det gennemsnitligt 2,9 måneder siden, patienterne var blevet diagnosticeret, og de havde ikke fået DMARD (inklusive MTX) tidligere. I både placebo- og Cimzia-armen blev MTX initieret ved uge 0 (10 mg/uge), optitreret til den maksimalt tolererede dosis ved uge 8 (minimum 15 mg/uge, maksimalt tilladt 25 mg/uge) og opretholdt under hele studiet (gennemsnitlig MTX-dosis efter uge 8 var 22,3 mg/uge og 21,1 mg/uge for placebo- henholdsvis Cimzia-armen).

Tabel 2 **Beskrivelse af klinisk studie**

Studienum-mer	Patient antal	Aktivt doseringsregime	Studiets formål
RA-I (52 uger)	982	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg eller 400 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturel skade. Andre primære effektmål: ACR 20 i uge 24 og ændring fra udgangsniveau i mTSS i uge 52
RA-II (24 uger)	619	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg eller 400 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturelle skader. Primære effektmål: ACR 20 i uge 24.
C-EARLY (til 52 uger)	879	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturelle skader hos patienter, der ikke har fået DMARD tidligere. Primært effektmål: andel af personer i vedvarende remission* i uge 52

mTSS: *modified Total Sharp Score*

*Vedvarende remission ved uge 52 er defineret som DAS28[ESR] $< 2,6$ både ved uge 40 og ved uge 52.

Fund og symptomer

Resultaterne af de kliniske studier RA-I og RA-II er vist i Tabel 3. Statistisk signifikant højere ACR20-respons og ACR50-respons blev nået efter hhv. Uge 1 og Uge 2 i begge kliniske studier sammenlignet med placebo. Effekten blev opretholdt i 52 uger (RA-I) og 24 (RA-II). Af de 783 patienter, som i begyndelsen blev randomiseret til aktiv behandling i RA-I, gennemførte 508 de 52 ugers placebokontrolleret behandling og gik ind i det ublindede (*open label*) forlængelsesstudie. Af disse gennemførte 427 de 2 års åbne opfølgingsstudier og havde således total eksponering over for Cimzia i 148 uger i alt. Den observerede ACR20-responsfrekvens var på dette tidspunkt 91%. Reduktionen (RA-I) i DAS28 (ESR) fra *baseline* var også signifikant større ($p < 0,001$) i uge 52 (RA-I) og uge 24 (RA-II) sammenlignet med placebo og blev fastholdt i 2 år i det åbne forlængelsesstudie til RA-I.

Tabel 3 ACR-respons i kliniske studier RA-I og RA-II

	Studie RA-I Methotrexat kombination (24 og 52 uger)		Studie RA-II Methotrexat kombination (24 uger)	
Respons	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge N=246
ACR20				
Uge 24	14%	59%**	9%	57%**
Uge 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR50				
Uge 24	8%	37%**	3%	33%**
Uge 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR70				
Uge 24	3%	21%**	1%	16%*
Uge 52	4%	21%**	N/A	N/A
Overordnet klinisk respons ^a .	1%	13%**		

Cimzia vs. placebo: *p≤ 0,01, ** p< 0,0012

^a. Overordnet klinisk respons er defineret som opnåelse af ACR70-respons ved hver vurdering over en sammenhængende 6-måneders periode

Wald p-værdier er angivet ved sammenligningen af behandlingerne under anvendelsen af logistisk regression indeholdende med behandling og region som faktorer.

Procentrespons er baseret på antallet af deltagere, der bidrager (n) til dette effektmål og tidspunkt, hvilket kan være forskelligt fra N

C-EARLY-studiet mødte dets primære og vigtigste sekundære endepunkter. De vigtigste resultater fra studiet er vist i tabel 4.

Tabel 4: C-EARLY-studiet: Procentdel af patienter i vedvarende remission og med vedvarende lav sygdomsaktivitet ved uge 52

Respons	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Vedvarende remission* (DAS28(ESR) < 2,6 både ved uge 40 og uge 52)	15,0 %	28,9%**
Vedvarende lav sygdomsaktivitet (DAS28(ESR) ≤ 3,2 både ved uge 40 og uge 52)	28,6 %	43,8%**

*Primært endepunkt i C-EARLY-studiet (til uge 52)

Komplet analysesæt, manglende værdier tillægges status som ikke-responsent.

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

p-værdi blev estimeret ud fra en logistisk regressionsmodel med behandling, region og tiden siden diagnosticering af RA ved *baseline* (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder) som faktorer

Patienterne i Cimzia+MTX-gruppen havde større reduktion fra *baseline* i DAS28(ESR) sammenlignet med placebo+MTX-gruppen, hvilket blev observeret så tidligt som fra uge 2 og fortsatte til og med uge 52 (p< 0,001 ved hvert besøg). Vurdering af remission (DAS28(ESR) < 2,6), lav sygdomsaktivitet (DAS28(ESR) ≤ 3,2) samt ACR50 og ACR70 ved besøg viste, at Cimzia+MTX-behandlingen førte til hurtigere og bedre respons end placebo+MTX-behandling. Disse resultater blev opretholdt over 52 behandlingsuger hos patienter, der ikke havde fået DMARDs tidligere.

Radiografisk respons

I RA-I blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer mTSS og dennes komponenter, erosionsscore og score for ledspalteforsnævring (JSN) i uge 52 sammenlignet med udgangsniveauet. Cimzia-patienter viste signifikant mindre radiografisk progression end patienter, som fik placebo i uge 24 og uge 25 (se Tabel 5). I placebogruppen oplevede 52% af patienterne ikke radiografisk progression (mTSS $\leq$ 0,0) i uge 52 sammenlignet med 69% i behandlingsgruppen, som fik 200 mg Cimzia.

Tabel 5 Ændringer over 12 måneder i RA-I

	Placebo + MTX N=199 Gennemsnitlig (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Gennemsnitlig (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Gennemsnitlig forskel
mTSS			
Uge 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosionscore			
Uge 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN-score			
Uge 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-værdier var $< 0,001$ for både mTSS og erosion score og $\leq 0,01$ for JSN-score. En ANCOVA blev tilpasset den rangordnede ændring fra *baseline* for hver parameter, med region og behandling som faktorer og udgangsværdi rangorden som kovariat.

Af de 783 patienter, som i begyndelsen blev randomiseret til aktiv behandling i RA-I, gennemførte 508 52 ugers placebokontrolleret behandling og gik ind i det åbne forlængelsesstudie. Vedvarende progressionshæmning af strukturel ødelæggelse blev set i en undergruppe med 449 af disse patienter, som gennemførte mindst 2 års behandling med Cimzia (RA-I og åbent forlængelsesstudie) og havde evaluerbare data ved det 2-årige tidspunkt.

I C-EARLY hæmmede Cimzia+MTX radiografisk progression sammenlignet med placebo+MTX ved uge 52 (se tabel 6). I placebo+MTX-gruppen oplevede 49,7% af patienterne ikke radiografisk progression (ændring i mTSS $\leq$ 0,5) ved uge 52 sammenlignet med 70,3% i Cimzia+MTX-gruppen ($p < 0,001$).

Tabel 6 Radiografisk ændring ved uge 52 i C-EARLY-studiet

	Placebo + MTX N= 163 Gennemsnit (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Gennemsnit (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Forskel*
mTSS			
Uge 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Erosionscore			
Uge 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN-score			
Uge 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Radiografisk sæt med lineær ekstrapolation.

* Hodges-Lehmann punktestimat af skift og 95% asymptotisk (Moses) konfidensinterval.

**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX, $p < 0,001$. P-værdi blev estimeret ud fra en rangordnet ANCOVA-model med behandling, region, tiden siden diagnosticering af RA ved *baseline* (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder) som faktorer og *baseline*-rangorden som kovariat.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I RA-I og RA-II rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, som vurderet ved *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) og ved træthed (fatigue), som rapporteret af *Fatigue Assessment Scale* (FAS), fra uge 1 frem til slutningen af studierne sammenlignet med placebo. I begge kliniske studier, rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikant større forbedring i SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* og scores for alle områder. Forbedringen af den fysiske formåen og HRQol blev opretholdt over den 2-årige åbne forlængelse til RA-I. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede statistisk signifikante forbedringer i *Work Productivity Survey* sammenlignet med placebo.

I C-EARLY rapporterede patienter behandlet med Cimzia+MTX signifikante forbedringer i smerter ved uge 52, vurderet ved *Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP)* - 48,5 vs. - 44,0 (gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode) ($p < 0,05$), sammenlignet med patienter, som fik placebo+MTX.

Det kliniske studie DoseFlex

Sikkerheden og virkningen af 2 doseringsregimer af Cimzia (200 mg hver 2. uge og 400 mg hver 4. uge) vs. placebo blev undersøgt i et 18-ugers åbent indkøringsstudie og et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie hos voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis, diagnosticeret i henhold til ACR-kriterierne, som ikke har responderet tilstrækkeligt på MTX.

Patienterne fik en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge i den første åbne fase. Respondenterne (opnået ACR20) ved uge 16 blev ved uge 18 randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge, 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo i kombination med MTX i yderligere 16 uger (total studievarighed 34 uger). Disse 3 grupper var velafbalancerede i forhold til klinisk respons efter den aktive indkøringsperiode (ACR20: 83-84% ved uge 18).

Det primære endepunkt i studiet var ACR20-responsraten ved uge 34. Resultaterne ved uge 34 er vist i tabel 7. Begge Cimzia-regimer viste vedvarende klinisk respons og var statistisk signifikante sammenlignet med placebo ved uge 34. ACR20-endepunktet blev nået for både 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge.

Tabel 7 ACR-respons i det kliniske studie DoseFlex ved uge 34

Behandlingsregime uge 0 til 16	Cimzia 400 mg + MTX ved uge 0, 2 and 4, efterfulgt af Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge		
Randomiseret, dobbeltblindt behandlingsregime uge 18-34	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge	Cimzia 400 mg + MTX hver 4. uge
	N=69	N=70	N=69
ACR20 p-værdi*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR50 p-værdi*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR70 p-værdi*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Ikke relevant

*Wald p-værdier for sammenligning af Cimzia 200 mg vs. placebo og Cimzia 400 mg vs. placebo er estimeret ud fra en logistisk regressionsmodel med behandling som faktor.

Aksial spondyloarthritis (non-radiografisk aksial spondyloarthritis og ankyloserende spondylitis subpopulationer)

AS001

Cimzias sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie (AS001) hos 325 patienter ≥ 18 år med aktiv aksial spondyloarthritis med debut i voksenalderen og af mindst 3 måneders varighed, som defineret af *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) klassifikationskriterier for aksial spondyloarthritis. Den samlede population med aksial spondyloarthritis omfattede subpopulationer med og uden [non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)] radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS) (også kaldet radiografisk aksial spondyloarthritis). Patienterne havde aktiv sygdom defineret som *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 , spinalsmerter ≥ 4 på en numerisk rangskala (NRS) fra 0 til 10 og forhøjet CRP eller sacroiliitis påvist ved magnetisk resonans scanning (MR). Patienterne skulle have været intolerante overfor eller ikke have responderet tilstrækkeligt på mindst et NSAID. I alt var 16% af patienterne tidligere blevet eksponeret for TNF-antagonister. Patienterne blev behandlet med en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 (i begge behandlingsarme) eller placebo efterfulgt af enten 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo. 87,7% af patienter fik samtidig NSAID. Det primære effektendepunkt var ASAS20-responsrate ved uge 12. Den 24-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede behandlingsperiode i studiet blev efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode med blindede doser, og en 156-ugers ublindede (*open label*) behandlingsperiode. Studiets maksimale varighed var 204 uger. Alle patienter fik Cimzia både i perioden med blindede doser og i den ublindede (*open label*) opfølgningsperiode. I alt 199 patienter (61,2% af de randomiserede patienter) gennemførte studiets 204 uger.

Vigtige effektresultater

I det kliniske studie AS001 opnåede 58% af patienterne, som fik 200 mg Cimzia hver 2. uge, og 64% af patienterne, som fik 400 mg Cimzia hver 4. uge, ASAS20-respons sammenlignet med 38% af patienterne, som fik placebo ($p < 0,01$). I den totale population var procentdelen af ASAS20-responsdeltagerer klinisk relevant og signifikant højere i de grupper, som fik 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge, sammenlignet med placebo-gruppen ved hvert besøg fra uge 1 til uge 24 ($p \leq 0,001$ ved hvert besøg). Ved uge 12 og uge 24 var procentdelen af patienter med ASAS40-respons højere i de grupper, som fik Cimzia, sammenlignet med placebo.

Der blev opnået samme resultater i subpopulationen med ankyloserende spondylitis og i subpopulationen med non-radiografisk aksial spondyloarthritis. ASAS20-respons var statistisk signifikant forskelligt fra placebo efter uge 12 hos kvinder.

Forbedringer i ASAS 5/6 Partiel remission og BASDAI-50 var statistisk signifikante ved uge 12 og uge 24 og blev opretholdt frem til uge 48 i den samlede population samt i subpopulationerne. Vigtige effektresultater fra det kliniske studie AS001 er vist i tabel 8. Der blev opretholdt forbedringer af alle effektresultater anført ovenfor til og med uge 204 blandt de tilbageværende patienter i studiet, både i den samlede population samt i subpopulationerne.

Tabel 8 **Vigtige effektresultater i det kliniske studie AS001 (procentdel af patienter)**

Parametre	Ankyloserende spondylitis		Non-radiografisk aksial spondyloarthritis		Aksial spondyloarthritis Total population	
	Placebo N=57	Cimzia alle doserings- regimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alle doserin- gs- regimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alle doserings- regimer ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Uge 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Uge 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Uge 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Uge 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Uge 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Uge 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Partiel remission^(c,d)						
Uge 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Uge 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI-50^(c,d)						
Uge 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Uge 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia alle doseringsregimer = data fra Cimzia 200 mg administreret hver 2. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4 og fra Cimzia 400 mg administreret hver 4. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(b) Resultater fra det randomiserede sæt

^(c) Wald p-værdier er angivet for sammenligning af behandlingerne under anvendelse af logistisk regression med behandling og region som faktorer.

^(d) Komplet analysesæt

NA = Ikke tilgængelig

*p ≤ 0,05, Cimzia vs. placebo

**p < 0,001, Cimzia vs. placebo

Spinal mobilitet

Den spinale mobilitet blev vurderet i den dobbeltblinde, placebokontrollerede periode ved brug af BASMI ved flere tidspunkter, herunder *baseline*, uge 12 og uge 24. Ved hvert besøg efter *baseline* blev der vist klinisk meningsfulde og statistisk signifikante forskelle hos patienter, som fik Cimzia, sammenlignet med patienter, som fik placebo. Forskellen i forhold til placebo tenderede til at blive større i nr-axSpA-subpopulationen end i AS-subpopulationen, hvilket kan skyldes mindre kronisk strukturskade hos patienterne med nr-axSpA.

Forbedringen i BASMI linær score nået i uge 24, blev opretholdt til og med uge 204 hos patienter, som forblev i studiet.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I det kliniske studie AS001 rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, hvilket blev vurderet ved *BASFI*, og i smerter, hvilket blev vurderet ved *Total og Nocturnal Back Pain NRS* skala, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede signifikante forbedringer i træthed (fatigue), hvilket blev rapporteret ved *BASDAI-fatigue-indeks*, og i helbredsorienteret livskvalitet, hvilket blev vurderet ved ankyloserende spondylitis QoL (ASQoL) og SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* samt scorer for alle

områder, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede om signifikant forbedring af aksial spondyloarthritis-relateret produktivitet ved arbejdet og indenfor husholdning, som rapporteret ved *Work Productivity Survey*, sammenlignet med placebo. Hos de patienter, som forblev i studiet, blev stort set alle de ovennævnte resultater opretholdt til og med uge 204.

Hæmning af inflammation bedømt ved magnetisk resonans scanning (MR)

I et delstudie med scanning hos 153 patienter blev tegn på inflammation vurderet ved MR ved uge 12 og udtrykt som ændring i forhold til *baseline* i SPARCC- (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) score for sacroiliacaleddene og i *Berlin modifications of the ASspiMR*-a-score for rygsøjlen. Der blev observeret signifikant hæmning af inflammatoriske tegn både i sacroiliacaleddene og i rygsøjlen ved uge 12 hos patienter behandlet med Cimzia (begge dosisgrupper) i den samlede aksiale spondyloarthritis-population samt i subpopulationerne med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis. Hos de patienter, som forblev i studiet, og som havde både *baseline*-værdier og uge 204-værdier, blev der i høj grad opretholdt hæmning af inflammatoriske tegn både i sacroiliacaleddene (n=72) og i rygsøjlen (n=82) til og med uge 204 i den samlede aksiale spondyloarthritis-population samt i subpopulationerne med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis.

C-OPTIMISE

Virksomheden og sikkerheden af dosisreduktion og seponering af behandlingen hos patienter i vedvarende remission blev vurderet hos voksne patienter (18-45 år) med tidlig aktiv axSpA (symptomvarighed på mindre end 5 år) og en ASDAS-score $\geq 2,1$ (og inklusionskriterier for sygdom svarende til AS001-studiet), og som ikke havde responderet tilstrækkeligt på mindst to NSAID'er eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation for NSAID'er. Patienterne omfattede både AS- og nr-axSpA-subpopulationerne af axSpA, og de blev indrullet i en ublindt (*open-label*) 48-ugers indkøringsperiode (Del A), hvorunder alle deltagerne modtog 3 støddoser på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge fra uge 6 til uge 46.

Patienter, som opnåede vedvarende remission (defineret som inaktiv sygdom [ASDAS $< 1,3$] i løbet af en periode på mindst 12 uger) og forblev i remission ved uge 48, blev randomiseret til Del B, hvor de enten fik 200 mg Cimzia hver 2. uge (N=104), 200 mg Cimzia hver 4. uge (dosisreduktion, N=105), eller placebo (seponering af behandling, N=104) i 48 uger.

Den primære effektvariabel var procentdelen af patienter, som ikke oplevede en opblussen under Del B.

Patienter, som oplevede en opblussen i Del B, dvs. havde en ASDAS-score $\geq 2,1$ ved 2 på hinanden følgende besøg eller en ASDAS-score $> 3,5$ ved et hvilket som helst besøg i Del B, fik udtrædelsesbehandling med 200 mg Cimzia hver 2. uge i mindst 12 uger (med en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 hos placebobehandlede patienter).

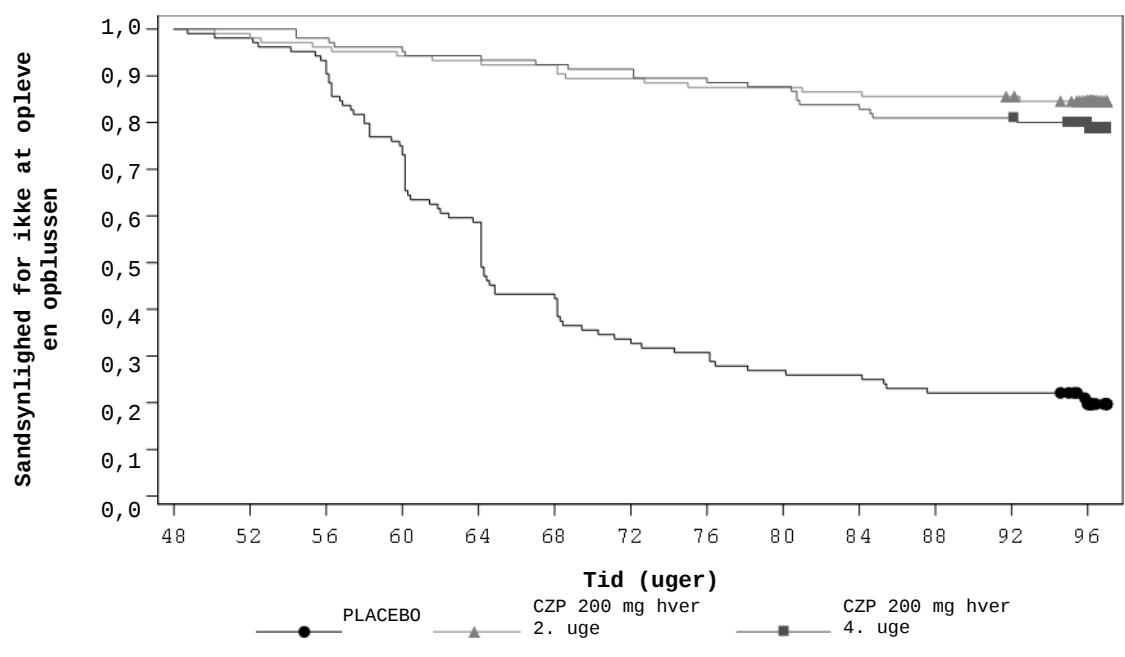
Klinisk respons

Procentdelen af patienter, som opnåede vedvarende remission ved uge 48 i Del A var 43,9 % for den samlede axSpA-population, og den var tilsvarende for subpopulationerne nr-axSpA (45,3 %) og AS (42,8 %).

Blandt patienter, som blev randomiseret i Del B (N=313), oplevede en statistisk signifikant ($p < 0,001$, NRI) større andel af patienterne ingen opblussen ved fortsat behandling med 200 mg Cimzia hver 2. uge (83,7 %) eller 200 mg Cimzia hver 4. uge (79,0 %) sammenlignet med seponering af behandlingen (20,2 %).

Forskellen i tid til opblussen mellem gruppen, der fik seponeret behandlingen, og de grupper, som fik behandling med Cimzia, var statistisk signifikant ($p < 0,001$ for hver sammenligning) og klinisk meningsfuld. I placebogruppen begyndte opblussen cirka 8 uger efter seponering af Cimzia med størstedelen af opblussen forekommende inden for 24 uger efter seponering af behandlingen (Figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over tid til opblussen



Non-responder imputation (NRI) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

Bemærk: Tid til opblussen var defineret som tid fra randomiseringsdatoen til datoen for opblussen. Datoen for besøget i uge 96 blev brugt for deltagere i studiet, som ikke oplevede en opblussen.

Kaplan-Meier-diagrammet var afkortet til 97 uger, da < 5 % af deltagerne stadig deltog i studiet.

Resultater for Del B er vist i tabel 9.

Tabel 9 Opretholdelse af klinisk respons i Del B ved uge 96

	Placebo (seponering af behandling) N=104	200 mg CIMZIA hver 2. uge N=104	200 mg CIMZIA hver 4. uge N=105
Endepunkter			
ASDAS-MI, n (%)¹			
Del B baseline (uge 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Uge 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Del B baseline (uge 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Uge 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI-ændring fra Del B baseline (uge 48), LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring (SE)²			
Uge 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-ændring fra Del B baseline (uge 48), LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring (SE)²			
Uge 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Non-responder imputation (NRI) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

² En blandet model med gentagne målinger (mixed model with repeated measures, MMRM) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40 = ASAS40 % responskriterier; SE = standardfejl;

Bemærk: ASDAS major improvement er defineret som en reduktion i forhold til baseline $\geq 2,0$.

Bemærk: Del A baseline blev brugt som reference til at definere ASDAS-variabler for klinisk forbedring og ASAS-variabler

* Nominel $p < 0,001$, CIMZIA vs. placebo

Hæmning af inflammation bedømt ved magnetisk resonans scanning (MR)

I Del B blev tegn på inflammation vurderet ved MR ved uge 48 og ved uge 96 og udtrykt som ændring i forhold til *baseline* i *Berlin modifications* SIJ SPARCC-score og ASspiMR-a-score. Patienter, som var i vedvarende remission ved uge 48, eller som ingen eller havde meget lav inflammation, og ingen meningsfuld stigning i inflammation, blev observeret ved uge 96 uanset deres behandlingsgruppe.

Genbehandling af patienter, som oplevede en opblussen

I del B oplevede 70 % (73/104) af placebobehandlede patienter, 14 % (15/105) af patienter behandlet med 200 mg Cimzia hver 4. uge og 6,7 % (7/104) af patienter behandlet med 200 mg Cimzia hver 2. uge en opblussen, og blev efterfølgende behandlet med 200 mg Cimzia hver 2. uge.

Blandt de 15 patienter, som oplevede opblussen i gruppen allokeret til 200 mg Cimzia hver 4. uge, fuldførte alle patienter 12 ugers redningsbehandling med Cimzia og havde tilgængelige ASDAS-data, hvoraf 12 (80 %) havde lav ASDAS eller inaktiv sygdom (dvs. alle ASDAS < 2,1) 12 uger efter genstart af ublindat (*open-label*) behandling.

Blandt de 73 patienter, som oplevede opblussen i gruppen allokeret til seponering af behandlingen, fuldførte 71 patienter 12 ugers redningsbehandling med Cimzia og havde tilgængelige ASDAS-data, hvoraf 64 (90 %) havde lav ASDAS eller inaktiv sygdom (dvs. alle ASDAS < 2,1) 12 uger efter genstart af ublindat (*open-label*) behandling.

Baseret på resultaterne fra C-OPTIMISE, kan en dosisreduktion overvejes hos patienter i vedvarende remission efter et års behandling med Cimzia (se pkt. 4.2). Seponering af behandling med Cimzia er forbundet med en høj risiko for opblussen.

Non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)

Cimzias virkning og sikkerhed blev undersøgt i et 52-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (AS0006) hos 317 patienter ≥ 18 år med spondyloarthritis med debut i voksenalderen og rygsmerte af mindst 12 måneders varighed. Patienterne skulle opfylde ASAS-kriterier for nr-axSpA (ikke omfattende familiær anamnese og god respons på NSAID) og have haft objektive tegn på inflammation indikeret ved niveauer af C-reaktivt protein (CRP) over den øvre normalgrænse og/eller sacroiliitis ved magnetisk resonansscanning (MR), indikativ for inflammatorisk sygdom [positiv CRP ($>ULN$) og/eller positiv magnetisk resonansscanning (MR)], men uden definitiv radiografisk evidens for strukturel skade på sacroiliacaleddene. Patienterne havde aktiv sygdom defineret som BASDAI ≥ 4 og spinalsmerte ≥ 4 på en NRS fra 0 til 10. Patienterne skulle have været intolerante overfor eller ikke have responderet tilstrækkeligt på mindst to NSAID. Patienterne blev behandlet med placebo eller en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge. Brug og dosisjustering af standardmedicin (SC) (f.eks. NSAID, DMARD, kortikosteroider, analgetika) var tilladt til enhver tid. Den primære effektvariabel var *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement* (ASDAS-MI) respons ved uge 52. ASDAS-MI-respons var defineret som en ASDAS-reduktion (forbedring) $\geq 2,0$ sammenlignet med *baseline* eller opnåelse af den lavest mulige score. ASAS 40 var et sekundært endepunkt.

Ved *baseline* havde henholdsvis 37 % og 41 % af patienterne høj sygdomsaktivitet (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) og henholdsvis 62 % og 58 % af patienterne havde meget høj sygdomsaktivitet (ASDAS $> 3,5$) i CIMZIA-gruppen og placebogruppen.

Klinisk respons

Studie AS0006, udført hos personer uden radiografiske tegn på inflammation i SI-leddene, bekræftede den virkning, der tidligere var påvist i denne undergruppe i AS001-studiet.

Ved uge 52 havde en statistisk signifikant større andel af patienterne behandlet med Cimzia opnået ASDAS-MI-respons sammenlignet med patienterne behandlet med placebo. Cimzia-behandlede patienter havde også forbedringer sammenlignet med placebo for flere komponenter af aksial

spondyloarthritis sygdomsaktivitet, herunder CRP. Ved både uge 12 og uge 52 var ASAS 40-respons signifikant højere end placebo. De vigtigste resultater er vist i tabel 10.

Tabel 10 ASDAS-MI-respons og ASAS 40-respons i AS0006 (procentdel af patienter)

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

^a Cimzia administreret hver 2. uge efter en forudgående støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

* p<0,001

Alle procenter afspejler andelen af patienter, som responderede i hele analysesættet.

Ved uge 52 var procentdelen af patienter, der opnåede ASDAS inaktiv sygdom (ASDAS < 1,3), 36,4 % for Cimzia-gruppen sammenlignet med 11,8 % for placebogruppen.

Ved uge 52 viste patienter behandlet med Cimzia en klinisk meningsfuld forbedring i MASES sammenlignet med placebo (LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring fra *baseline* henholdsvis -2,4 og -0,2).

Psoriasisarthritis

Cimzias sikkerhed og virkning blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (PsA001) hos 409 patienter ≥ 18 år med aktiv psoriasisarthritis med debut i voksenalderen og af mindst 6 måneders varighed, som defineret i Klassifikationskriterierne for Psoriasisarthritis (CASPAR). Patienterne havde ≥ 3 hævede og ømme led samt forhøjede akutfasereaktanter. Patienterne havde også aktive hudlæsioner forårsaget af psoriasis eller dokumenteret psoriasis i anamnesen og havde ikke responderet på behandling med 1 eller flere DMARDs. Tidligere behandling med en TNF-antagonist var tilladt, og 20% af patienterne var tidligere blev eksponeret for en TNF-antagonist. Patienterne fik en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 (i begge behandlingsarme) eller placebo efterfulgt af enten 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo hver 2. uge. 72,6% af patienterne fik samtidig NSAID, og 70,2% af patienterne fik samtidig konventionelle DMARDs. De to primære endepunkter var den procentdel af patienterne, som opnåede ACR20-respons ved uge 12 og ændring fra *baseline* i modifieret *Total Sharp Score (mTSS)* ved uge 24. Cimzias sikkerhed og virkning hos patienter med PsA, hvis dominerende symptomer var sacroiliitis eller aksial spondyloarthritis, er ikke blevet analyseret separat.

Den 24-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede behandlingsperiode i studiet blev efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode med blindede doser, og en 168-ugers ublindt (*open label*) behandlingsperiode. Studiets maksimale varighed var 216 uger. Alle patienter fik Cimzia både i perioden med blindede doser og i den ublindede (*open label*) opfølgingsperiode. I alt 264 patienter (64,5%) gennemførte studiets 216 uger.

ACR-response

Patienter behandlet med Cimzia havde en signifikant højere ACR20-responsrate ved uge 12 og uge 24 sammenlignet med patienter, som fik placebo (p < 0,001). Procentdelen af ACR20-responderter var klinisk signifikant for behandlingsgrupperne, som fik hhv. 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge, sammenlignet med placebogruppen, ved alle besøg efter *baseline* frem til uge 24 (nominel p $\leq 0,001$ ved hvert besøg). Patienter behandlet med Cimzia havde også signifikante forbedringer i ACR50- og ACR70-responsraterne. Ved uge 12 og 24 sås der forbedringer i parametrene for perifer aktivitet, som er karakteristisk for psoriasisarthritis (f. eks. antal hævede led,

antal smertefulde/ømmelige led, dactylitis og enthesitis), hos patienter behandlet med Cimzia (nominel p-værdi p< 0,01).

Vigtige effektresultater fra det kliniske studie PsA001 er vist i tabel 11.

Tabel 11 **Vigtige effektresultater i det kliniske studie PsA001 (procentdel af patienter)**

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

^(a) Cimzia administreret hver 2. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(b) Cimzia administreret hver 4. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(c) Hos personer med psoriasis på mindst 3% af legemesoverfladen (BSA) ved *baseline*

*p< 0,01, Cimzia vs. placebo

**p< 0,001, Cimzia vs. placebo

***p< 0,001(nominel), Cimzia vs. placebo

Resultaterne er fra de randomiserede sæt. Behandlingsforskel: Cimzia 200 mg vs. placebo, Cimzia 400 mg vs. placebo (og svarende til 95% CI og p-værdi) er estimeret ved brug af en standard to-sidet Wald asymptotisk standardafvigelsestest. *Non-responder Imputation (NRI)* er brugt hos patienter, som udgik af behandlingen, eller hvor data manglede.

Blandt de 273 patienter, som ved behandlingsstart var randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge, fik 237 (86,8%) stadig denne behandling ved uge 48. Ud af de 138 patienter, som var randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge, havde henholdsvis 92, 68 og 48 patienter et ACR20/50/70-respons ved uge 48. Ud af de 135 patienter, som var randomiseret til 400 mg Cimzia hver 4. uge, havde henholdsvis 89, 62 og 41 patienter et ACR20/50/70-respons.

Blandt de tilbageværende patienter i studiet blev ACR 20-, 50- og 70-responsraterne opretholdt til og med uge 216. Dette var også tilfældet for andre parametre for perifer aktivitet (f. eks. antal hævede led, antal smertefulde/ømmelige led, dactylitis og enthesitis).

Radiografisk respons

I det kliniske studie PsA001 blev hæmningen af den progressive strukturelle ødelæggelse vurderet radiografisk og udtrykt som ændringen i *modified total Sharp score (mTSS)* og dennes komponenter, erosionsscore (ES) og score for forsnævring af ledspalter (JNS) ved uge 24 sammenlignet med *baseline*. mTSS blev modificeret for psoriasisarthritis ved at tilføje de distale interfalangeale led. Behandling med Cimzia viste signifikant mindre radiografisk progression sammenlignet med placebo ved uge 24, målt ved ændringer fra *baseline* i total mTSS (LS (mindste kvadrat) gennemsnit [±SE] score var 0,28 [±0,07] i placebogruppen sammenlignet med 0,06 [±0,06] i de 2 Cimzia-grupper; p=0,007). Hæmning af radiografisk progression ved behandling med Cimzia blev opretholdt frem til uge 48 i gruppen af patienter med en øget risiko for radiografisk progression (patienter med mTSS > 6

ved *baseline*). Hæmning af radiografisk progression blev yderligere opretholdt frem til uge 216 hos de patienter, som forblev i studiet.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I det kliniske studie PsA001 rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, vurderet ved *Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)*, i smerter, vurderet ved *PAAP*, og i træthed (fatigue), som beskrevet i *Fatigue Assessment Scale (FAS)*, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede signifikante forbedringer i helbredsorienteret livskvalitet, vurderet ved psoriasisarthritis QoL (PsAQoL) og SF-36 *Physical and Mental Components*, samt i psoriasisarthritis-relateret produktivitet ved arbejde og indenfor husholdning, som rapporteret ved *Work Productivity Survey*, sammenlignet med placebo. Forbedringer af alle de ovennævnte resultater blev opretholdt til og med uge 216.

Plaque psoriasis

Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet i to placebokontrollerede studier (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og et placebokontrolleret og aktivt-kontrolleret studie (CIMPACT) hos patienter, der var ≥ 18 år gamle, med moderat til svær kronisk plaque psoriasis i mindst 6 måneder. Patienterne havde en score for psoriasisareal og sværhedsindeks (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , legemsoverflade (body surface area, BSA) involvering på $\geq 10\%$, lægens generelle vurdering (Physician Global Assessment, PGA) på ≥ 3 , og var kandidater til systemisk behandling og/eller lysterapi og/eller kemolysterapi. Patienter, som var "primære" non-responder på en forudgående biologisk behandling (defineret som ingen respons i løbet af de første 12 ugers behandling) blev udelukket fra fase III studierne (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet vs. etanercept i CIMPACT-studiet.

I studierne CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var de co-primære effektmål den andel af patienter, der opnåede PASI 75 og PGA "klar" eller "næsten klar" (med en reduktion på mindst 2 point fra baseline) i uge 16. I CIMPACT-studiet var det primære effektmål den andel af patienter, der opnåede PASI 75 i uge 12. PASI 75 og PGA i uge 16 var vigtige sekundære effektmål. PASI 90 i uge 16 var et vigtigt sekundært effektmål i alle 3 studier.

CIMPASI-1 og CIMPASI-2 evaluerede henholdsvis 234 patienter og 227 patienter. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få placebo eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (efter en støddosis af Cimzia 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg hver 2. uge. I uge 16 fortsatte patienter, der var randomiseret til Cimzia og som opnåede en PASI 50 respons, med at få Cimzia op til uge 48 med samme randomiserede dosis. Patienter, der oprindeligt blev randomiseret til placebo, og som opnåede en PASI 50 respons, men ikke en PASI 75 respons i uge 16, fik Cimzia 200 mg hver 2. uge (med en støddosis Cimzia på 400 mg i uge 16, 18 og 20). Patienter med en utilstrækkelig respons i uge 16 (PASI 50 non-responder) var egnede til at få Cimzia 400 mg hver 2. uge på en ikke-blindet måde i maksimum 128 uger.

CIMPACT-studiet evaluerede 559 patienter. Patienterne blev randomiseret til at få placebo eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (efter en støddosis af Cimzia 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg hver 2. uge op til uge 16, eller etanercept 50 mg to gange om ugen op til uge 12. Patienter, der oprindeligt blev randomiseret til Cimzia, og som opnåede en PASI 75 respons i uge 16, blev gen-randomiseret på basis af deres oprindelige doseringsplan. Patienter på Cimzia 200 mg hver 2. uge blev gen-randomiseret til Cimzia 200 mg hver 2. uge, Cimzia 400 mg hver 4. uge eller placebo. Patienter på Cimzia 400 mg hver 2. uge blev gen-randomiseret til Cimzia 400 mg hver 2. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo. Patienterne blev evalueret på en dobbeltblindet, placebokontrolleret måde til og med uge 48. Alle forsøgspersoner, der ikke opnåede en PASI 75 respons i uge 16, indgik i en særgruppe og fik Cimzia 400 mg hver 2. uge på en ikke-blindet måde i maksimum 128 uger.

I alle tre studier blev den blindede 48-ugers vedligeholdelsesperiode efterfulgt af en 96-ugers ikke-blindet behandlingsperiode for de patienter, som var PASI 50-responder i uge 48. Alle disse patienter, herunder dem der fik 400 mg Cimzia hver 2. uge, startede den ikke-blindede periode med 200 mg Cimzia hver 2. uge.

Patienter var hovedsagligt mænd (64 %) og kaukasiske (94 %), med en gennemsnitsalder på 45,7 år (18 til 80 år); af disse var 7,2 % $\geq$ 65 år. Af de 850 patienter, der blev randomiseret til at få placebo eller Cimzia i disse placebokontrollerede studier, var 29 % af patienterne behandlingsnaive over for forudgående systemisk terapi til behandling af deres psoriasis. 47 % havde fået forudgående lysterapi eller kemolysterapi, og 30 % havde fået forudgående biologisk terapi til behandling af deres psoriasis. Af de 850 patienter, havde 14 % fået mindst én TNF-antagonist, 13 % havde fået en anti-IL-17, og 5 % havde fået en anti-IL 12/23. Atten procent af patienterne rapporterede en historik med psoriasisarthritis ved baseline. Den gennemsnitlige PASI score ved baseline var 20 og gik fra 12 til 69. Baseline PGA-scoren gik fra moderat (70 %) til svær (30 %). Gennemsnitlig baseline BSA var 25 % og gik fra 10 % til 96 %.

Klinisk respons i uge 16 og 48

Hovedresultaterne af CIMPASI-1 og CIMPASI-2 studierne er vist i tabel 12.

Tabel 12 Klinisk respons i CIMPASI-1 og CIMPASI-2 studierne i uge 16 og uge 48

Uge 16		Uge 48			
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA klar eller næsten klar ^{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 Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N= 91	Cimzia 400 mg Q2W N= 87
PGA klar eller næsten klar ^{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 administreret hver 2. uge, efter en støddosis på 400 mg i uge 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5 kategoriskala. Behandlingssucces af "klar" (0) eller "næsten klar" (1) bestod i fravær af tegn på psoriasis eller normal til lyserød farvning af læsioner, ingen hævelse af plaquen og ingen til minimal lokal afskalning.

* Cimzia vs. placebo: $p < 0,0001$.

Responsrater og p-værdier for PASI og PGA blev skønnet på basis af en logistisk regressionsmodel, hvor manglende data blev imputeret ved hjælp af multipel imputation på basis af MCMC-metoden. Forsøgspersoner, der forsvandt eller trak sig ud (baseret på ikke at opnå PASI 50 respons) blev behandlet som non-respondenter i uge 48. Resultaterne er fra det randomiserede sæt.

Hovedresultaterne af CIMPACT-studiet er vist i tabel 13.

Tabel 13 Klinisk respons i CIMPACT-studiet i uge 12 og uge 16

	Uge 12				Uge 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg hver 2. uge N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W 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 klar eller næsten klar ^{b)}	1,9 %	39,8 % ^{**}	50,3 % [*]	39,2 %	3,4 %	48,3 % [*]	58,4 % [*]

^{a)} Cimzia 200 mg administreret hver 2. uge, efter en støddosis på 400 mg i uge 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5 kategoriskala. Behandlingssucces på ”klar” (0) eller ”næsten klar” (1) bestod i fravær af tegn på psoriasis eller normal til lyserød farvning af læsioner, ingen hævelse af plaquen og ingen til minimal lokal afskalning.

^{*} Cimzia vs. placebo: $p < 0,0001$.

[§] Cimzia 200 mg hver 2. uge versus etanercept 50 mg to gange om ugen påviste non-inferioritet (forskel mellem etanercept og Cimzia 200 mg hver 2. uge var 8,0 %, 95 % KI -2,9; 18,9, baseret på en forud specificeret non-inferioritetsmargen på 10 %).

^{§§} Cimzia 400 mg hver 2. uge versus etanercept 50 mg to gange om ugen påviste overlegenhed ($p < 0,05$)

^{**} Cimzia vs. placebo: $p < 0,001$. Responsrater og p-værdier baseret på en logistisk regressionsmodel. Manglende data blev imputeret ved hjælp af multipel imputation på basis af MCMC-metoden. Resultaterne er fra det randomiserede sæt.

I alle tre studier var responsraten for PASI 75 signifikant større for Cimzia sammenlignet med placebo med begyndelse i uge 4.

Begge doser Cimzia påviste effekt sammenlignet med placebo uanset alder, køn, kropsvægt, BMI, varighed af psoriasis-sygdommen, tidligere behandling med systemiske terapier og tidligere behandling med biologiske lægemidler.

Opretholdelse af respons

I den integrerede analyse af CIMPASI-1 og CIMPASI-2 blandt patienter, som var PASI 75 respondenter i uge 16 og som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge (N=134 af 175 randomiserede forsøgspersoner) eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (N=132 af 186 randomiserede forsøgspersoner), var responset opretholdt i uge 48 hos henholdsvis 98,0 % og 87,5 %. Blandt patienter, som var PGA klar eller næsten klar i uge 16, og som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge (N=103 af 175) eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (N=95 af 186), var respons opretholdt i uge 48 hos henholdsvis 85,9 % og 84,3 %.

Efter yderligere 96 uger med ikke-blindet behandling (uge 144) blev opretholdelse af respons evalueret. 21 % af alle randomiserede forsøgspersoner var gået tabt for opfølgning inden uge 144. Cirka 27 % af de forsøgspersoner, der fuldførte, og som gik ind i ikke-blindet behandling mellem uge 48 og 144 med 200 mg Cimzia hver 2. uge, fik deres dosis øget til 400 mg Cimzia hver 2. uge for opretholdelse af respons. I en analyse, hvor alle patienter med behandlingssvigt blev betragtet som ikke-responsdenter, var opretholdelse af respons for behandlingsgruppen med 200 mg Cimzia hver 2. uge for de respektive effektmål, efter yderligere 96 uger med ikke-blindet behandling, 84,5 % for PASI 75 for de forsøgspersoner, som var respondenter i uge 16, og 78,4 % for PGA klar eller næsten klar. Opretholdelse af respons for behandlingsgruppen med 400 mg Cimzia hver 2. uge, der gik ind i den ikke-blindedede periode med 200 mg Cimzia hver 2. uge, var 84,7 % for PASI 75 for forsøgspersoner, som var respondenter i uge 16, og 73,1 % for PGA klar eller næsten klar.

Disse responsrater blev baseret på en logistisk regressionsmodel, hvor manglende data blev imputeret over 48 eller 144 uger ved hjælp af multipel imputation (MCMC-metoden) kombineret med NRI for behandlingssvigt.

I CIMPACT-studiet var der, blandt PASI 75 respondenterne i uge 16, som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge og blev gen-randomiseret til enten Cimzia 400 mg hver 2. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo, en højere procentdel af PASI 75 respondenter i uge 48 i Cimzia-grupperne, sammenlignet med placebo (henholdsvis 98,0 %, 80,0 % og 36,0 %). Blandt PASI 75 respondenterne i uge 16, som fik Cimzia 200 mg hver 2. uge og blev gen-randomiseret til enten Cimzia 400 mg hver 4. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo, var der også en højere procentdel af PASI 75 respondenter i uge 48 i Cimzia-grupperne, sammenlignet med placebo (henholdsvis 88,6 %, 79,5 % og 45,5 %). Non-responder imputation blev brugt til manglende data.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

Statistisk signifikante forbedringer i uge 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) i forhold til baseline sammenlignet med placebo blev påvist i dermatologisk livskvalitetsindeks (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Gennemsnitlige reduktioner (forbedringer) i DLQI i forhold til baseline var mellem -8,9 og -11,1 med Cimzia 200 mg hver 2. uge, mellem -9,6 og -10,0 med Cimzia 400 mg hver 2. uge, versus mellem -2,9 og -3,3 for placebo i uge 16.

Endvidere blev Cimzia-behandlingen i uge 16 associeret med en større andel af patienter, der opnåede en DLQI-score på 0 eller 1 (Cimzia 400 mg hver 2. uge, henholdsvis 45,5 % og 50,6 %; Cimzia 200 mg hver 2. uge, henholdsvis 47,4 % og 46,2 %, versus placebo, henholdsvis 5,9 % og 8,2 %).

Forbedringer i DLQI-score var bibeholdt eller faldt en smule til og med uge 144.

Cimzia-behandlede patienter rapporterede større forbedringer sammenlignet med placebo på hospitalsangst- og depressionsskalaen (HADS)-D.

Immunogenicitet

Nedenstående data afspejler andelen af patienter, hvis testresultater blev betragtet som positive for antistoffer mod certolizumab pegol i en ELISA-analyse og senere i en mere følsom metode, og afhænger i høj grad af analysens sensitivitet og specificitet. Den observerede incidens af antistoffer (herunder neutraliserende antistoffer) i en analyse afhænger i høj grad af flere faktorer, herunder analysens sensitivitet og specificitet, analysemetode, prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetagning, andre samtidige lægemidler samt underliggende sygdom. Det kan derfor være vildledende at sammenligne incidensen af antistoffer mod certolizumab pegol i studierne beskrevet nedenfor med incidensen af antistoffer i andre studier eller med andre produkter.

Reumatoid arthritis

Den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, som kunne påvises mindst én gang, var 9,6% i de placebokontrollerede RA-studier. Omkring en tredjedel af de antistof-positive patienter havde antistoffer med neutraliserende aktivitet *in vitro*. Patienter, som samtidig blev behandlet med immunosuppressiva (MTX), havde en lavere antistofudviklingshastighed end patienter, som ikke tog immunosuppressiva ved udgangspunktet. Antistofdannelsen var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma og nedsat effekt hos nogle patienter.

I 2 åbne langtidsstudier (op til 5 års eksponering) var den samlede procentdel af patienter, som havde detekterbare antistoffer mod Cimzia ved mindst en lejlighed, 13 % (8,4 % af det samlede antal patienter havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 4,7 % havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive, og som havde vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 9,1 %. Ligesom i de placebokontrollerede studier blev antistof-positivitet hos nogle patienter forbundet med nedsat effekt.

I henhold til en farmakodynamisk model baseret på fase III-studiedata vil ca. 15% af patienterne udvikle antistoffer i løbet af 6 måneder ved det anbefalede doseringsregime (200 mg hver 2. uge efter en startdosis) uden samtidig behandling med MTX. Dette antal falder med stigende doser af samtidig behandling med MTX. Disse data er i rimelig overensstemmelse med observerede data.

Psoriasisarthritis

Den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist ved mindst én lejlighed frem til uge 24, var 11,7% i det placebokontrollerede fase III-studie hos patienter med psoriasisarthritis. Antistofdannelse var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma.

I løbet af hele studiet (op til 4 års eksponering) var den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang, 17,3% (8,7% havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 8,7% havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive med en vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 11,5%.

Plaque psoriasis

I fase III placebo- og aktivt-kontrollerede studier var procentdelene af patienter, som var positive for antistoffer over for Cimzia ved mindst én lejlighed under behandlingen op til uge 48, på henholdsvis 8,3 % (22/265) og 19,2 % (54/281) for Cimzia 400 mg hver 2. uge og Cimzia 200 mg hver 2. uge. I CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var 60 patienter antistof-positive, 27 af disse patienter kunne evalueres for neutraliserende antistoffer og blev testet positive. De første forekomster af antistof-positivitet i den ikke-blindede behandlingsperiode blev observeret hos 2,8 % (19/668) af patienterne. Antistof-positivitet var associeret med nedsat lægemiddel-plasmakoncentration og hos nogle patienter med reduceret effekt.

Aksial spondyloarthritis

AS001

Den samlede procentdel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang frem til uge 24, var 4,4 % i det placebokontrollerede fase III-studie AS001 hos patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis subpopulationer). Antistofdannelse var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma.

I løbet af hele studiet (op til 192 uger) var den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang, 9,6 % (4,8 % havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 4,8 % havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive med en vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 6,8 %.

AS0006 og C-OPTIMISE

En mere følsom og lægemiddeltolerant analyse blev anvendt for første gang i AS0006-studiet (og senere også i C-OPTIMISE-studiet), hvilket medførte, at en større andel af prøver havde målbare antistoffer mod Cimzia og derfor var der en højere incidens af patienter, der blev klassificeret som antistofpositive. I AS0006 var den samlede incidens af patienter, som var antistofpositive over for Cimzia, 97 %, (248/255 patienter) efter op til 52 ugers behandling. Kun de højeste titre var forbundet med reduceret plasmaniveau af Cimzia. Der blev imidlertid ikke observeret nogen effekt på virkningen. Der blev set lignende resultater relateret til antistoffer mod Cimzia i C-OPTIMISE. Resultater fra C-OPTIMISE viste desuden, at en dosisreduktion til 200 mg Cimzia hver 4. uge ikke ændrede resultaterne for immunogenicitet.

Omkring 22 % (54/248) af patienterne i AS0006, som var anti-Cimzia antistofpositive på et hvilket som helst tidspunkt, havde antistoffer, der blev klassificeret som neutraliserende. Status for neutraliserende antistoffer blev ikke vurderet i C-OPTIMISE.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmakoncentrationer af certolizumab pegol var stort set proportionale med dosis. Farmakokinetik observeret hos patienter med reumatoid arthritis og psoriasis var tilsvarende den, som blev set hos raske personer.

Absorption

Efter subkutan administration, blev *peak*plasmakonzentration af certolizumab pegol opnået 54 til 171 timer efter injektion. Certolizumab pegol har en biotilgængelighed (F) på tilnærmelsesvis 80% (varierende mellem 76% til 88%) efter subkutan administration, sammenlignet med intravenøs administration.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen (V/F) blev estimeret til 8,01 liter i en farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med reumatoid arthritis og til 4,71 l i en farmakokinetisk analyse af patienter med plaque psoriasis.

Biotransformation og elimination

Pegylering, den kovalente binding af PEGpolymerer til peptider, forsinker elimineringen af disse enheder fra cirkulationen på en række forskellige måder inklusive nedsat renal *clearance*, nedsat proteolyse og nedsat immunogenicitet. I overensstemmelse hermed er certolizumab pegol et antistof Fab' fragment konjugeret med PEG for at forlænge den terminale plasmaeliminationshalveringstid for Fab' til en værdi, som er sammenlignelig med det fuldstændige antistof. Den terminale eliminationsfasehalveringstid ($t_{1/2}$) var tilnærmelsesvis 14 dage for alle doser, som blev undersøgt.

Clearance efter subkutan dosering blev anslået til at være 21,0 ml/time i en farmakokinetisk populationsanalyse med reumatoid arthritis, med en interindividuel variation på 30,8% (CV) og en intraindividuel variation på 22,0%. Ved undersøgelse med brug af den tidligere ELISA-metode resulterede tilstedeværelsen af antistoffer mod certolizumab pegol i en tilnærmelsesvis tre gange forøgelse af *clearance*. Sammenlignet med en person som vejer 70 kg er *clearance* henholdsvis 29% lavere og 38% højere hos RApersoner som vejer 40 kg og 120 kg. *Clearance* efter subkutan dosering hos patienter med psoriasis var 14 ml/t med en variabilitet mellem forsøgspersoner på 22,2 % (CV).

Fab'fragmentet omfatter proteinstoffer og forventes at blive nedbrudt til peptider og aminosyrer ved proteolyse. Den dekonjugerede PEGkomponent elimineres hurtigt fra plasma og udskilles i ukendt omfang af nyrerne.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier for at bestemme virkningen af nedsat nyrefunktion på certolizumab pegols farmakokinetik eller dennes PEGfraktion. Dog viste farmakokinetiske populationsanalyser baseret på personer med let nedsat nyrefunktion ingen indvirkning på kreatininclearance. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at foreskrive en dosisanbefaling ved moderat og alvorlig nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken af PEGfraktionen af certolizumab pegol forventes at afhænge af nyrefunktionen, men er ikke blevet vurderet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til at vurdere virkningen på certolizumab pegols farmakokinetik ved nedsat leverfunktion.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke udført specifikke kliniske studier hos ældre patienter. Der blev dog ikke observeret nogen betydning af alder i en farmakokinetisk populationsanalyse hos ældre patienter med reumatoid arthritis, hvor 78 personer (13,2% af populationen) var over 65 år eller ældre og den ældste person var 83 år.

Der blev ikke observeret nogen alderseffekt i en populations-farmakokinetisk analyse af voksne patienter med plaque psoriasis.

Graviditet

I et klinisk forsøg modtog 21 kvinder Cimzia ved en vedligeholdelsesdosis på 200 mg eller 400 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge under graviditeten og i mindst 13 uger efter fødslen (se pkt. 4.6).

Baseret på farmakokinetiske populationsmodeller var den mediane, systemiske Cimzia-eksponering for de undersøgte dosisregimer estimeret til at være 22 % (AUC) og 36 % (C_{min}) lavere under graviditet (den største reduktion blev observeret i løbet af tredje trimester) i forhold til efter fødslen eller hos kvinder, som ikke var gravide. Selvom plasmakoncentrationer af certolizumab pegol var lavere i løbet af graviditet sammenlignet med efter fødsel, var de stadig inden for området for koncentrationer observeret hos voksne patienter med psoriasis, axSpA og reumatoid arthritis, som ikke var gravide.

Køn

Køn havde ingen effekt på certolizumab pegols farmakokinetik. Eftersom clearance aftager med faldende legemsvægt, kan kvinder generelt opnå en noget højere systemisk eksponering for certolizumab pegol.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På basis af de kliniske Fase II og Fase III data hos patienter med reumatoid arthritis blev der etableret et populationseksponerings-responsforhold mellem gennemsnitlig plasmakoncentration af certolizumab pegol i løbet af et doseringsinterval C_{avg} og effekt (ACR 20 respondentdefinition). Den typiske C_{avg} , som producerer halvdelen af den maksimale sandsynlighed for ACR-respons (EC50), var 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Ligeledes blev der, på basis af data fra kliniske Fase III studier hos patienter med psoriasis, etableret et populationseksponering-responsforhold mellem plasmakoncentration af certolizumab pegol og PASI med en EC90 på 11,1 µg/ml.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De pivotale nonkliniske sikkerhedsstudier blev udført i cynomolgus aben. I rotter og aber ved højere doser end der gives til mennesker, viste histopatologi cellulær vakuolation, som primært var til stede i makrofagerne, i nogle organer (lymfeknuder, injektionssted, milt, binyre, livmoder, cervix, plexus choroideus i hjernen og i epitelceller i plexus choroideus). Det er sandsynligt, at dette fund skyldes cellulært optag af PEG-andelen. *In vitro* funktionsstudier af humane vakuoliserede makrofager indikerede, at alle testede funktioner blev bevaret. Studier i rotter indikerede, at > 90% af den indgivne PEG blev udskilt inden for 3 måneder efter en enkeltdosis, og at urinen var den vigtigste udskillelsesvej.

Certolizumab pegol krydsreagerer ikke med gnavertNF. Der er derfor udført reproduktionstoksikologiske studier med et homologt reagens, som genkender rotteTNF. Værdien af denne dokumentation for evalueringen af risikoen for mennesker kan være begrænset. Der blev ikke set bivirkninger på mødres velbefindende eller kvindelig fertilitet, embryonale/føtale eller peri- og postnatale reproduktionsindekser hos rotter med et antirotteTNF α PEGyleret Fab' (cTN3 PF) efter vedvarende TNF α suppression. Hos hanrotter blev der observeret nedsat sædmodilitet og en tendens til nedsat spermtal.

Fordelingsstudier har påvist, at udskillelsen af cTN3 PF via placenta og mælk til henholdsvis fostrets og den nyfødtes kredsløb er ubetydelig. Certolizumab pegol binder ikke til den humane neonatale Fc-receptor (FcRn). Data fra en human model af placentaoverførsel i et lukket kredsløb *ex-vivo* tyder på lav eller ubetydelig overførsel til det føtale rum. Ydermere viste studier med FcRn-medieret transcytose i celler transficeret med human FcRn ubetydelig overførsel (se pkt. 4.6).

Der blev ikke set mutagene eller klastogene virkninger i prækliniske studier. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med certolizumab pegol.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Se også pkt. 6.4 vedrørende opbevaringstid for opbevaring ved rumtemperatur på op til maksimalt 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2° C - 8° C).

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De fyldte sprøjter kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** de fyldte sprøjter **bruges eller kasseres**.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Én ml fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop (brombutylgummi) indeholdende 200 mg certolizumab pegol. Kanylebeskyttelsen er af styrenbutadiengummi, der indeholder et derivat af naturlig gummilatex (se pkt. 4.4).

Pakning a 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter.

Multipakning indeholdende 6 (3 pakninger a 2) fyldte sprøjter og 6 (3 pakninger a 2) alkoholservietter.

Multipakning indeholdende 10 (5 pakninger a 2) fyldte sprøjter og 10 (5 pakninger a 2) alkoholservietter.

Pakning a 2 fyldte sprøjter med kanylebeskyttelse og 2 alkoholservietter (bør kun anvendes af sundhedspersonalet).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Detaljeret vejledning til tilberedning og administrering af Cimzia i en fyldt injektionssprøjte er givet i indlægssedlen.

Dette lægemiddel er kun til engangsanvendelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i 1 ml.

Certolizumab pegol er et rekombinant, humaniseret antistof Fab'-fragment mod tumornekrosefaktor-alfa (TNF α), som er fremstillet ved ekspresion i *Escherichia coli* og konjugeret til polyethylenglycol (PEG).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning. Opløsningens pH er ca. 4,7.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Cimzia i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til:

- Behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive MTX har været utilstrækkelig. Cimzia kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller når fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.
- Behandling af svær, aktiv og progressiv RA hos voksne, som ikke tidligere er blevet behandlet med MTX eller andre DMARDs.

Det er vist, at Cimzia i kombination med MTX reducerer udviklingen af ledsader, målt ved røntgen, og forbedrer den fysiske funktion.

Aksial spondyloarthritis

Cimzia er indiceret til behandling af svær aksial spondyloarthritis (axSpA) hos voksne omfattende:

Ankyloserende spondylitis (AS) (også kaldet radiografisk aksial spondyloarthritis)

Voksne med svær, aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante overfor antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS (også kaldet non-radiografisk aksial spondyloarthritis)

Voksne med svær, aktiv aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, men med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller ved magnetisk resonans scanning (MR), og som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante overfor NSAID.

Psoriasisarthritis

Cimzia i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis hos voksne, hvor responsen på tidligere behandling med DMARDs har været utilstrækkelig.

Cimzia kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller når fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Plaque psoriasis

Cimzia er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

For detaljer vedrørende terapeutisk virkning, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og superviseres af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, for hvilke Cimzia er indiceret. Patienterne bør få udleveret det særlige patient-påmindelseskort.

Dosering

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis aksial spondylarthritis og plaque psoriasis

Støddosis

Den anbefalede startdosis til voksne patienter er 400 mg Cimzia (givet som 2 subkutane injektioner a 200 mg) ved uge 0, 2 og 4. Ved reumatoid arthritis og psoriasisarthritis bør behandling med MTX fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Vedligeholdelsesdosis

Reumatoid arthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med reumatoid arthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge. Når klinisk respons er bekræftet, kan en alternativ vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 4. uge overvejes. Behandling med MTX bør fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Aksial spondyloarthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med aksial spondyloarthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge. Efter mindst 1 års behandling med Cimzia kan en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge overvejes hos patienter med vedvarende remission (se pkt. 5.1).

Psoriasisarthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med psoriasisarthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge. Når klinisk respons er bekræftet, kan en alternativ vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 4. uge overvejes. Behandling med MTX bør fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Tilgængelige data for de ovennævnte indikationer indikerer, at der sædvanligvis opnås klinisk respons inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for de første 12 behandlingsuger.

Plaque psoriasis

Efter startdosen er vedligeholdelsesdosen af Cimzia til voksne patienter med plaque psoriasis 200 mg hver 2. uge. En dosis på 400 mg hver 2. uge kan overvejes hos patienter med utilstrækkeligt respons (se afsnit 5.1).

Tilgængelige data hos voksne med plaque psoriasis indikerer, at der sædvanligvis opnås klinisk respons inden for 16 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for de første 16 behandlingsuger. Visse patienter, som indledningsvist udviste delvis respons, kan efterfølgende blive bedre ved at fortsætte behandling i længere tid end 16 uger.

Glemt dosis

Patienter, som glemmer en dosis, bør rådgives i at injicere den næste Cimzia-dosis, så snart de husker det, og derefter fortsætte injektion af efterfølgende doser, som planlagt.

Specielle populationer

Pædiatrisk population (< 18 år)

Cimzias sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke fastlagt. Der er ingen tilgængelige data.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der kræves ingen dosisjustering. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen effekt af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Cimzia er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Administration

Hele indholdet (1 ml) i den fyldte pen bør udelukkende administreres som subkutan injektion. Egnede injektionssteder inkluderer låret eller maven.

Hvis lægen vurderer, det er hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere den fyldte pen efter passende oplæring i injektionsteknik og med lægelig opfølgning efter behov. Lægen og patienten bør drøfte hvilken injektionsmetode, der er mest hensigtsmæssig.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis eller opportunistiske infektioner (se pkt 4.4).

Moderat til alvorligt hjertesvigt (NYHA funktionsklasse III/IV) (se pkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Patienterne bør undersøges nøje for tegn og symptomer på infektioner inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med Cimzia. Da eliminationen af certolizumab pegol kan tage op til 5 måneder, bør patienterne fortsat følges i denne periode (se pkt. 4.3).

Behandling med Cimzia må ikke initieres hos patienter med en aktiv infektion af klinisk betydning, inklusive kroniske eller lokale infektioner, før infektionen er under kontrol (se pkt. 4.3).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandlingen med Cimzia, bør følges tæt. Hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, bør behandlingen med Cimzia afbrydes, indtil infektionen er under kontrol. Lægen bør udvise forsigtighed, når brug af Cimzia overvejes til patienter med recidiverende eller opportunistiske infektioner eller med underliggende tilstande i anamnesen, som kan prædisponere patienten for infektioner, inklusive samtidig brug af immunsuppressive lægemidler.

Patienter med reumatoid arthritis vil ikke altid udvise typiske infektionssymptomer, inklusive feber, grundet deres sygdom og samtidig behandling med andre lægemidler. Derfor er tidlig påvisning af

enhver infektion, især kliniske atypiske tegn på en alvorlig infektion, afgørende for at mindske forsinkelser af diagnosticering og initiering af behandling.

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis og tuberkulose (inklusive miliær, dissemineret og ekstrapulmonal sygdom) og andre opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmosis, nocardia, candidiasis) er rapporteret hos patienter, som fik Cimzia. I nogle af disse tilfælde har udfaldet været letalt.

Tuberkulose

Før behandling med Cimzia initieres, skal alle patienter vurderes for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret anamnese for personer, som tidligere har haft tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med andre personer med aktiv tuberkulose og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Egnede screeningsundersøgelser, dvs. tuberkulintest og røntgen af thorax, bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførslen af disse undersøgelser noteres på patientens påmindelseskort. De ordinerende læger bør være opmærksomme på risikoen for falske negative resultater af tuberkulintesten, særligt hos patienter der er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose før eller under behandlingen, må behandling med Cimzia ikke påbegyndes, og igangværende behandling skal seponeres (se pkt. 4.3).

Hvis der er mistanke om inaktiv (latent) tuberkulose, bør en læge med erfaring i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle de situationer, som er beskrevet nedenfor, bør balancen mellem fordele og ulemper ved behandling med Cimzia tages meget nøje i betragtning.

Hvis latent tuberkulose diagnosticeres, skal egnet anti-tuberkulosebehandling i henhold til lokale vejledninger påbegyndes, før behandling med Cimzia initieres.

Anti-tuberkulose-behandling bør også tages i betragtning før opstart af behandling med Cimzia hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor det ikke kunne bekræftes, at behandlingen var tilstrækkelig, samt hos patienter, som har signifikante risikofaktorer for tuberkulose til trods for en negativ test for latent tuberkulose. Biologiske tests til tuberkulosescreening bør overvejes før opstart af behandling med Cimzia uden hensyn til BCG-vaccination, hvis der er potentiel latent tuberkuloseinfektion til stede.

På trods af tidligere eller samtidig profylaktisk behandling for tuberkulose er der forekommet tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter, som fik TNF-antagonister herunder Cimzia. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er aktiv tuberkulose reaktiveret under behandling med Cimzia.

Patienter bør informeres om, at de skal søge lægelig rådgivning, hvis der opstår tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, svækket almentilstand/vægttab, let feber, apati), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med Cimzia.

Reaktivering af Hepatitis B-virus (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist herunder certolizumab pegol, og som var kroniske bærere af dette virus (dvs. overfladeantigen-positive). I nogle tilfælde var udfaldet letalt.

Før behandling med Cimzia påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Patienter, som er bærere af HBV, og som har brug for behandling med Cimzia, skal overvåges nøje for sygdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen og i adskillige måneder efter, behandlingen er afsluttet. Der er ikke tilstrækkelige data om antiviral profylakse mod HBV-reaktivering hos patienter, der er HBV-bærere, i forbindelse med behandling med en

TNF-antagonist. Cimzia bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

TNF-antagonisters potentielle rolle ved udviklingen af maligniteter er ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når behandling med TNF-antagonister overvejes til patienter med maligniteter i anamnesen, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, som udvikler maligniteter.

Baseret på den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes.

I kliniske studier med Cimzia og andre TNF-antagonister blev der rapporteret om flere tilfælde af lymfomer og andre maligniteter blandt de patienter, som fik TNF-antagonister, end hos kontrolpatienter, som fik placebo (se pkt. 4.8). Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af leukæmi hos patienter behandlet med en TNF-antagonist.

Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos patienter med reumatoid arthritis med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

Der er ikke udført kliniske studier med patienter, som har maligne sygdomme i anamnesen, eller hos patienter, som fortsætter behandlingen efter at have udviklet maligne sygdomme under behandling med Cimzia.

Hudcancer

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-antagonister, herunder certolizumab pegol (se pkt. 4.8). Regelmæssig undersøgelse af huden anbefales, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Pædiatrisk malignitet

Efter markedsføring er der rapporteret maligniteter, hvoraf nogle har været letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år; ≤ 18 år ved terapistart) behandlet med TNF-antagonister. Ca. halvdelen af tilfældene var lymfomer. De øvrige tilfælde repræsenterede en række forskellige maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der som regel er forbundet med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister kan ikke udelukkes.

Post-marketing er der rapporteret tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter behandlet med TNF-antagonister. Denne sjældne type af T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig. Hovedparten af de rapporterede tilfælde med TNF-antagonist forekom hos unge og unge voksne mænd med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Næsten alle disse patienter havde fået behandling med de immunsupprimerende lægemidler azathioprin og/eller 6-mercaptopurin samtidig med en TNF-antagonist ved eller før diagnosticering. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Cimzia, kan ikke udelukkes.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

I et eksplorativt klinisk studie, hvor brugen af en anden TNF-antagonist, infliximab, blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter hos patienter behandlet med infliximab end hos kontrolpatienter, hovedsageligt i lunger eller hoved og hals. Alle patienter havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når TNF-antagonister anvendes hos KOL-patienter samt hos patienter med en forøget risiko for maligniteter på grund af massiv rygning.

Kronisk hjerterisufficiens

Cimzia er kontraindiceret ved moderat til alvorligt hjertesvigt (se pkt. 4.3). I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist, blev der observeret forværring af kronisk hjerterisufficiens og forøget mortalitet som følge af kronisk hjerterisufficiens. Tilfælde af forværret kronisk hjerterisufficiens er også rapporteret hos patienter med reumatoid arthritis i behandling med Cimzia. Cimzia bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let hjertesvigt (NYHA funktionsklasse I/II). Behandling med

Cimzia skal seponeres hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på kronisk hjerteinsufficiens.

Hæmatologiske reaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancytopeni, inklusive aplastisk anæmi, ved behandling med TNF-antagonister. Der er rapporteret hæmatologiske bivirkninger, inklusive medicinsk signifikant cytopeni (f.eks. leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), ved behandling med Cimzia (se pkt. 4.8). Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de udvikler sygdomstegn/symptomer, der tyder på blod dyskrasi eller infektion (f.eks. vedvarende feber, øget tendens til blå mærker, blødning, bleghed), under behandling med Cimzia. Det bør overvejes, om behandlingen med Cimzia bør seponeres hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormaliteter.

Neurologiske lidelser

Brug af TNF-antagonister har i sjældne tilfælde været forbundet med nye kliniske symptomer eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyelisationssygdomme, inklusive multipel sklerose. En omhyggelig vurdering af fordele/ulemper ved behandling med TNF-antagonister bør overvejes nøje, før behandling med Cimzia initieres hos patienter med forudeksisterende eller nyligt indtrufne demyelisationssygdomme. Sjældne tilfælde af neurologiske sygdomme, inklusive sygdom med krampeanfald, neuritis og perifer neuropati er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Cimzia.

Overfølsomhed

Sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret efter administration af Cimzia. Nogle af disse reaktioner opstod efter den første administrering af Cimzia. Hvis der opstår alvorlige reaktioner, skal administration af Cimzia omgående afbrydes og passende behandling iværksættes.

Der er begrænset dokumentation omhandlende brug af Cimzia hos patienter, som tidligere har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for en anden TNF-antagonist. Hos disse patienter skal der udvises forsigtighed.

Overfølsomhed over for latex

Kanylebeskyttelsen inden i den aftagelige kanylehætte på den fyldte pen med Cimzia indeholder et naturligt gummilætex derivat (se pkt. 6.5). Kontakt med naturligt gummilætex kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex. Der er til dato ikke blevet fundet antigen latexprotein i den aftagelige kanylehætte til den fyldte pen med Cimzia. En potentiel risiko for overfølsomhedsreaktioner kan imidlertid ikke fuldstændigt udelukkes hos personer, der er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

Eftersom tumornekrosefaktor (TNF) medierer betændelse og modulerer cellulært immunrespons, er der mulighed for, at TNF-antagonister, inklusive Cimzia, kan medføre immunsuppression, som kan påvirke værtsens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter.

Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan medføre dannelse af antinukleære antistoffer (ANA) og i sjældne tilfælde i udvikling af et lupus-lignende syndrom (se pkt. 4.8). Indvirkningen på udvikling af autoimmune sygdomme ved langtidsbehandling med Cimzia er ikke kendt. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom efter behandling med Cimzia, skal behandlingen seponeres. Cimzia er ikke blevet særligt undersøgt hos patienter med lupus (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Patienter i behandling med Cimzia kan vaccineres undtagen med levende vacciner. Der foreligger ingen data for respons på levende vacciner eller for sekundær overførsel af infektion via levende vacciner hos patienter, som får Cimzia. Levende vacciner bør ikke administreres samtidig med Cimzia.

I et placebokontrolleret klinisk studie hos patienter med reumatoid arthritis blev der observeret samme antistofreaktion ved Cimzia- og placebo-behandling, når polysaccharid-pneumokokvaccine og influenzavaccine blev administreret samtidig med Cimzia. Patienter, der fik Cimzia og samtidig methotrexat, havde et lavere humort respons, sammenlignet med patienter, der kun fik Cimzia. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt.

Samtidig brug med andre biologiske lægemidler

Der er rapportet tilfælde af alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28 modulator) og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden nogen øget fordel sammenlignet med TNF-antagonist-behandling alene. Grundet bivirkningernes egenskaber, som er set ved kombinationsbehandling med en anden TNF-antagonist med enten abatacept eller anakinra, kan lignende toksicitet muligvis forekomme ved kombination af anakinra eller abatacept og andre TNF-antagonister. Derfor anbefales en kombination af certolizumab pegol og anakinra eller abatacept ikke (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed ved kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Cimzia. Certolizumab pegols halveringstid på 14 dage bør tages i betragtning, hvis der planlægges kirurgi. En patient, som behøver kirurgi under behandling med Cimzia, bør observeres nøje for infektioner, og der bør tages passende forholdsregler.

Analyse af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)

Der er påvist interferens med visse koagulationsanalyser hos patienter i behandling med Cimzia. Cimzia kan forårsage fejlagtigt forhøjede APTT-analyseresultater hos patienter uden koagulationsabnormaliteter. Denne virkning er blevet observeret med *PTT-Lupus Anticoagulant Test* (LA) og *Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time Automate Test* (STA-PTT) fra *Diagnostica Stago* samt *HemosIL APTT-SP Liquid Test* og *HemosIL Lyophilised Silica Test* fra *Instrumentation Laboratories*. Andre APTT-analyser kan muligvis også være påvirket. Der er ingen evidens for, at behandling med Cimzia kan påvirke koagulation *in vivo*. Når patienterne har fået Cimzia, skal abnorme koagulationsresultater fortolkes meget omhyggeligt. Der er ikke observeret interferens med analyser af trombintid (TT) eller protrombintid (PT).

Ældre patienter

I de kliniske studier var der en tydeligt højere forekomst af infektioner blandt personer ≥ 65 år sammenlignet med yngre personer, selvom erfaringen er begrænset. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter samt udvises særlig opmærksomhed i forhold til udvikling af infektioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at samtidig behandling med methotrexat, kortikosteroider, non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) og analgetika ikke havde indvirkning på certolizumab pegols farmakokinetik.

Kombination af certolizumab pegol og anakinra eller abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering af Cimzia og methotrexat havde ingen signifikant indvirkning på methotrexats farmakokinetik. Ved sammenligning af undersøgelser viste certolizumab pegols farmakokinetik sig at være lig dem, som tidligere var observeret hos raske individer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Brug af passende kontraception for kvinder i den fertile alder bør overvejes. For kvinder, som planlægger graviditet, bør det kliniske behov for vedvarende brug af Cimzia evalueres. Hvis det besluttes at fjerne Cimzia fra kroppen før undfangelsen, skal prævention fortsættes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia (se pkt. 5.2).

Graviditet

Data fra mennesker

Data fra anvendelse hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.500 graviditeter eksponeret for Cimzia i første trimester) fra prospektive rapporterede graviditeter med kendt graviditetsudfald indikerer ingen misdannelser eller føtal-/neonatal toksicitet. Der foregår vedvarende, løbende dataindsamling med indberetning af tilfælde til lægemiddelovervågning og et graviditetsregister.

I et graviditetsregister (OTIS-forsøget) var andelen af alvorlige fødselsdefekter hos levendefødte spædbørn 15/132 (11,4 %) hos kvinder behandlet med Cimzia som minimum i løbet af det første trimester, og 8/126 (6,3 %) hos kvinder med de samme indikerede sygdomme, som ikke var behandlet med Cimzia (relativ risiko 1,85; 95 % CI 0,74 til 4,60). En tilsvarende sammenhæng blev set, når kvinder behandlet med Cimzia blev sammenlignet med kvinder, som ikke havde en sygdom, der svarede til godkendte indikationer for Cimzia (andel 10/126 [7,9 %] og relativ risiko 1,65; 95 % CI 0,75 til 3,64). Der blev ikke identificeret et mønster for større eller mindre defekter. Der var ingen tydelige forskelle mellem gruppen behandlet med Cimzia og begge sammenligningsgrupper for spontan abort, alvorlige eller opportunistiske infektioner, hospitalsindlæggelser, bivirkninger ved vaccine hos børn, som blev fulgt i op til 5-års alderen. Der blev ikke rapporteret nogen dødfødsler eller svangerskabsafbrydelser i Cimzia-gruppen, mens der blev rapporteret 2 dødfødsler og 3 svangerskabsafbrydelser i gruppen, som ikke var eksponeret for sygdom. Fortolkningen af data kan være påvirket af forsøgets metodologiske begrænsninger, herunder lille prøvestørrelse og ikke-randomiseret design.

I et klinisk forsøg, der involverede 21 kvinder, som fik Cimzia i løbet af graviditet, var plasmakoncentrationer af certolizumab pegol inden for området for koncentrationer observeret hos voksne patienter, som ikke var gravide (se pkt. 5.2).

I et klinisk studie blev 16 kvinder behandlet med certolizumab pegol (200 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge) under graviditeten. Plasmakoncentrationerne af certolizumab pegol, som blev målt hos 14 spædbørn ved fødslen, var under kvantificeringsgrænsen i 13 prøver; én var på 0,042 µg/ml med en spædbarn/moder plasma-ratio på 0,09 % ved fødslen. Ved uge 4 og 8 var den målte koncentration under kvantificeringsgrænsen hos alle spædbørnene. Den kliniske signifikans af lave niveauer af certolizumab pegol hos spædbørn er ukendt. Det anbefales, at der ventes mindst 5 måneder efter moderens sidste Cimzia dosis under graviditeten, inden der administreres levende eller levende, svækkede vacciner (f.eks. BCG-vaccine), medmindre fordelene af vaccinationen klart opvejer den teoretiske risiko, der er forbundet med administrationen af levende eller levende, svækkede vacciner til spædbørnene.

Data fra dyr

Dyrestudier viste ikke evidens for nedsat fertilitet eller fosterskade ved brug af anti-rotte-TNF- α fra gnavere. Dog er disse dyrestudier ikke tilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet hos mennesker (se pkt. 5.3). På grund af hæmningen af TNF- α , kan administrering af Cimzia under graviditet påvirke det normale immunrespons hos den nyfødte.

Prækliniske studier antyder, at et homologt Fab-fragment af certolizumab pegol (ingen Fc-region) i lav eller ubetydelig grad overføres via placenta (se pkt. 5.3).

Cimzia kan anvendes under graviditeten, hvis det er klinisk nødvendigt. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Amning

Cimzia kan anvendes under amning.

I et klinisk studie med 17 ammende kvinder, som blev behandlet med Cimzia, blev der observeret minimal overførsel af certolizumab pegol fra plasma til modermælk. Procentdelen af den materielle dosis af certolizumab pegol, som når spædbarnet i løbet af en periode på 24 timer, blev estimeret til at være 0,04 % til 0,30 %. Da certolizumab pegol er et protein som nedbrydes i mave-tarm-kanalen efter oral administration, forventes den absolutte biotilgængelighed derudover at være meget lav hos et ammet spædbarn.

Fertilitet

Der er observeret påvirkning af sædens motilitet samt en tendens til nedsat antal sædceller hos hangnavere uden åbenlys påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

I et klinisk studie til bedømmelse af certolizumab pegols effekt på sædkvalitetsparametre blev 20 raske mandlige forsøgspersoner randomiseret til at få en enkelt subkutan dosis af 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I opfølgningsperioden på 14 uger blev der ikke set nogen effekt af certolizumab pegol på sædkvalitetsparametre sammenlignet med placebo.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (inklusive vertigo, synsforstyrrelser og træthed) kan forekomme efter administrering af Cimzia (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Reumatoid arthritis

Cimzia blev undersøgt i op til 92 måneder hos 4.049 patienter med reumatoid arthritis i kontrollerede og åbne studier.

I placebokontrollerede studier havde patienter, som fik Cimzia, ca. fire gange længere eksponeringsvarighed end placebogruppen. Denne forskel i eksponering skyldes primært, at patienter, som fik placebo, havde større tendens til at trække sig fra studierne før tid. Endvidere blev patienter, som ikke responderede på behandlingen i uge 16 i studie RA-I og RA-II, obligatorisk trukket ud af studierne, og af disse patienter havde størstedelen fået placebo.

Andelen af patienter, som stoppede behandlingen under de kontrollerede studier på grund af bivirkninger, var 4,4% for patienter som fik Cimzia, og 2,7% for patienter som fik placebo.

De hyppigste bivirkninger tilhørte systemorganklasserne "Infektioner og parasitære sygdomme", rapporteret hos 14,4% af patienterne, som fik Cimzia, og hos 8,0% af patienterne, som fik placebo, "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet", rapporteret hos 8,8% af patienterne, som fik Cimzia, og 7,4% af patienterne, som fik placebo, samt "Hud og subkutane væv", rapporteret hos 7,0% af patienterne, som fik Cimzia, og 2,4% af patienterne, som fik placebo.

Aksial spondyloarthritis

Cimzia blev indledningsvist undersøgt i op til 4 år hos 325 patienter med aktiv aksial spondyloarthritis (inklusive ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis) i det kliniske studie AS001, hvilket omfatter en 24-ugers placebokontrolleret fase efterfulgt af 24 uger med blindede doser, og en 156-ugers ublind (open label) behandlingsperiode. Cimzia blev efterfølgende undersøgt hos 317 patienter med non-radiografisk aksial spondyloarthritis i et placebokontrolleret studie i 52 uger (AS0006). Cimzia blev også undersøgt hos patienter med aksial spondyloarthritis (inklusive ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis) i et klinisk studie, der varede op til 96 uger, hvilket omfattede en 48-ugers ublind (open label) indkøringsfase (N=736) efterfulgt af en 48-ugers placebokontrolleret fase (N=313) for patienter i vedvarende remission (C-OPTIMISE). Cimzia blev også undersøgt i et 96-ugers åbent studie med 89 axSpA-patienter med dokumenteret opblussen af anterior uveitis i anamnesen. I alle 4 studier svarede sikkerhedsprofilen hos disse patienter til sikkerhedsprofilen hos patienter med reumatoid arthritis samt tidligere erfaringer med Cimzia.

Psoriasisarthritis

Cimzia blev undersøgt i op til 4 år hos 409 patienter med psoriasisarthritis i det kliniske studie PsA001, hvilket omfatter en 24-ugers placebokontrolleret fase efterfulgt af 24 uger med blindede doser, og en 168-ugers ublind (open label) behandlingsperiode. Sikkerhedsprofilen hos patienter med psoriasisarthritis, som blev behandlet med Cimzia, svarede til sikkerhedsprofilen hos patienter med reumatoid arthritis samt tidligere erfaringer med Cimzia.

Plaque psoriasis

Cimzia blev undersøgt hos 1.112 patienter med psoriasis i kontrollerede og ikke-blindede studier i op til 3 år. I fase 3-programmet blev den indledende periode og vedligeholdelsesperioden efterfulgt af en 96-ugers ikke-blindet behandlingsperiode (se pkt. 5.1). Den langsigtede sikkerhedsprofil for Cimzia 400 mg hver 2. uge og Cimzia 200 mg hver 2. uge var generelt sammenlignelig og i overensstemmelse med tidligere erfaringer med Cimzia.

I kontrollerede kliniske studier til og med uge 16 var andelen af patienter med alvorlige bivirkninger 3,5 % for Cimzia og 3,7 % for placebo.

Andelen af patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger i de kontrollerede kliniske studier, var 1,5 % for patienter, der blev behandlet med Cimzia, og 1,4 % for patienter, der blev behandlet med placebo.

De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret til og med uge 16, hørte til systemorganklasserne "Infektioner og parasitære sygdomme", der blev rapporteret for 6,1 % af patienter på Cimzia, og 7 % af patienter på placebo, Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, rapporteret for 4,1 % af patienter på Cimzia og 2,3 % af patienter på placebo, samt Hud og subkutane væv, rapporteret for 3,5 % af patienter på Cimzia og 2,8 % af patienter på placebo.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger primært på basis af erfaringer fra placebokontrollerede kliniske studier og tilfælde efter markedsføring, og som i det mindste muligvis er relateret til Cimzia, er opført efter frekvens og systemorganklasser i tabel 1 nedenfor. Frekvensgrupperne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er opført efter aftagende alvorlighedsgrad inden for hver frekvensgruppe.

Tabel 1 Bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	bakterielle infektioner (inklusive absces), virale infektioner (inklusive herpes zoster, papillomavirus, influenza)

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
	Ikke almindelig	sepsis (inklusive multiorgansvigt, septisk shock), tuberkulose (inklusive miliær, dissemineret og ekstrapulmonal sygdom), svampeinfektioner (inklusive opportunistiske)
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	maligniteter i blod- og lymfesystemet (inklusive lymfomer og leukæmi), faste organ tumorer, non-melanom hudcancer, præmaligne læsioner (inklusive oral leukoplaki, melanocytisk nævus), benigne tumorer og cyster (inklusive hudpapillom)
	Sjælden	gastrointestinale tumorer, melanomer
	Ikke kendt	Merkelcellekarcinom*, Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem	Almindelig	eosinofile sygdomme, leukopeni (inklusive neutropeni, lymfopeni)
	Ikke almindelig	anæmi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytose
	Sjælden	pancytopeni, splenomegali, erythrocytose, morfologiske forandringer i de hvide blodlegemer
Immunsystemet	Ikke almindelig	vaskulitis, lupus erythematosus, lægemiddeloverfølsomhed (inklusive anafylaktisk shock), allergiske lidelser, autoantistof positiv
	Sjælden	angioødem, sarkoidose, serumsyge, panniculitis (inklusive erythema nodosum), forværede symptomer på dermatomyositis**
Det endokrine system	Sjælden	thyreoideasygdomme
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	elektrolytforstyrrelser, dyslipidæmi, appetitforstyrrelser, vægtændring
	Sjælden	hæmosiderose
Psyriske forstyrrelser	Ikke almindelig	angst og humørsvingninger (inklusive associerede symptomer)
	Sjælden	selvmordsforsøg, delirium, mentalforstyrrelser
Nervesystemet	Almindelig	hovedpine (inklusive migræne), sensoriske abnormaliteter
	Ikke almindelig	perifere neuropatier, svimmelhed, tremor
	Sjælden	kramper, inflammation i kranienerverne, påvirket koordination eller balance
	Ikke kendt	multipel sclerose*, Guillain-Barré syndrom*
Øjne	Ikke almindelig	synsforstyrrelser (inklusive nedsat syn), inflammation i øje eller øjenlåg, lakrimationsforstyrrelser
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	kardiomyopatier (inklusive hjertesvigt), iskæmisk koronararteriesygdom, arytmier (inklusive atrieflimmer), palpitationer
	Sjælden	pericarditis, atrioventrikulært blok
Vaskulære sygdomme	Almindelig	hypertension
	Ikke almindelig	blødning (hvilket som helst sted), hyperkoagulation (inklusive tromboflebit, lungeemboli), synkope, ødem (inklusive perifert, faciale), ekkymoser (inklusive hæmatomer, petekkier)

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
	Sjælden	cerebrovaskulær hændelse, arteriosklerose, Raynauds syndrom, livedo retikularis, telangiectasia
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	astma og lignende symptomer, pleural effusion og symptomer, kongestion og inflammation i luftvejene, hoste
	Sjælden	interstitiel lungesygdom, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	ascites, gastrointestinal ulceration og perforering, inflammation i mave-tarm-kanalen (hvilket som helst sted), stomatitis, dyspepsi, abdominal distension, orofaryngeal tørhed
	Sjælden	odynofagi, hypermotilitet
Lever og galdeveje	Almindelig	hepatitis (inklusive forhøjet leverenzym)
	Ikke almindelig	hepatopati (inklusive cirrhose), kolestase, øget indhold af bilirubin i blodet
	Sjælden	cholelithiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	alopeci, nyopstået eller forværring af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) og lignende tilstande, dermatitis og eksem, lidelser i svedkirtlerne, sår på huden, fotosensitivitet, akne, misfarvning af huden, tør hud, lidelser i negle og neglelejet
	Sjælden	hudeksfoliation og afskalning, bulløse tilstande, forandringer i hårstrukturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erythema multiforme**, lichenoid reaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	muskellidelser, forhøjet indhold af kreatininfosfokinase i blodet
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	nedsat nyrefunktion, blod i urinen, blære- og urinvejssymptomer
	Sjælden	nefropati (inklusive nefritis)
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	forstyrrelser i menstruationscyklus og livmoderblødning (inklusive amenorré), brystlidelser
	Sjælden	seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	pyreksi, smerter (hvilket som helst sted), asteni, pruritus (hvilket som helst sted), reaktioner på injektionsstedet
	Ikke almindelig	kuldegysninger, influenzalignende sygdom, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
	Sjælden	fistel (et hvilket som helst sted)
Undersøgelser	Ikke almindelig	forhøjet indhold af alkalisk fosfatase, forlænget koagulationstid
	Sjælden	forhøjet indhold af urinsyre i blodet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	skader på huden, nedsat sårheling

*Disse hændelser er relateret til gruppen af TNF-antagonister, men tilfælde med certolizumab pegol er ikke kendt.

**Disse hændelser er relateret til gruppen af TNF-antagonister.

De supplerende, følgende ikke almindelige bivirkninger er blevet observeret med Cimzia ved andre indikationer: gastrointestinale stenoser og obstruktioner, generel forværring af det fysiske helbred, spontan abort og azoospermi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Incidensraten af nye infektionstilfælde i placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis var 1,03 pr. patientår for alle patienter, som fik Cimzia, og 0,92 pr. patientår for alle patienter, som fik placebo. Infektionerne bestod primært af infektioner i de øvre luftveje, urinvejsinfektioner, infektioner i de nedre luftveje og virale herpesinfektioner (se pkt. 4.3 og 4.4).

I de placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis var der flere nye tilfælde af alvorlige infektioner i behandlingsgruppen som fik Cimzia (0,07 pr. patientår; alle doser) end med placebo (0,02 pr. patientår). De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni og tuberkulose. Alvorlige infektioner inkluderede også invasive opportunistiske infektioner (f.eks. pneumocytose, candida esophagitis, nocardia og dissemineret herpes zoster). Der er ikke evidens for en forøget infektionsrisiko ved vedvarende eksponering over tid (se pkt. 4.4).

Incidensraten af nye tilfælde med infektioner i placebokontrollerede kliniske studier med psoriasis var 1,37 pr. patient-år for alle Cimzia-behandlede patienter og 1,59 pr. patient-år for alle placebo-behandlede patienter. Infektionerne bestod primært af infektioner i de øvre luftveje og virusinfektioner (herunder herpes-infektioner). Forekomst af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patient-år for Cimzia-behandlede patienter. Der blev ikke rapporteret alvorlige infektioner for placebo-behandlede patienter. Der er ingen evidens for en øget risiko for infektioner med fortsat eksponering over tid.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I Cimzia RA kliniske studier, hvor i alt 4.049 patienter blev behandlet, svarende til 9.277 patientår, blev der, med undtagelse af non-melanomer i huden, observeret 121 maligniteter, inklusive 5 tilfælde af lymfomer. I kliniske studier med Cimzia ved reumatoid arthritis forekom tilfælde af lymfomer med en incidensrate på 0,05 pr. 100 patientår og melanomer med en incidensrate på 0,08 pr. 100 patientår (se pkt. 4.4). Der blev også observeret et tilfælde af lymfom i det kliniske fase III-studie med psoriasisarthritis.

Bortset fra ikke-melanom hudkræft, blev der observeret 11 maligniteter, herunder 1 tilfælde af lymfom, i de kliniske studier med Cimzia-psoriasis, hvor i alt 1112 patienter blev behandlet, repræsenterende 2300 patient-år.

Autoimmunitet

I de pivotale studier med reumatoid arthritis for personer som var ANA-negative ved *baseline* udviklede 16,7% af dem, som blev behandlet med Cimzia, positive ANA-titer sammenlignet med 12% af personerne i placebogruppen. For personer, som var negative i forhold til anti-dsDNA antistof ved *baseline*, udviklede 2,2% af dem, som blev behandlet med Cimzia positive anti-dsDNA antistof-titer sammenlignet med 1,0% af personerne i placebogruppen. I både placebokontrollerede og åbne kliniske opfølgingsstudier af reumatoid arthritis blev lupuslignende syndrom kun sjældent observeret. Der har været rapporter om tilfælde af andre immunmedierede tilstande; årsagssammenhængen med Cimzia er ikke kendt. Indvirkningen på udviklingen af autoimmune sygdomme ved langtidsbehandling med Cimzia er ikke kendt.

Reaktioner på injektionsstedet

I de placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis udviklede 5.8% af patienterne, som blev behandlet med Cimzia, reaktioner på injektionsstedet, såsom erytem, kløe, hæmatomer, smerter, hævelse eller blåfarvning, sammenlignet med 4.8% af patienterne, som fik placebo. Der blev observeret smerter på injektionsstedet hos 1,5% af patienterne, som blev behandlet med Cimzia, men ingen tilfælde medførte seponering.

Forhøjet indhold af kreatininfosfokinase

Frekvensen af forhøjet indhold af kreatininfosfokinase (CPK) var generelt højere hos patienter med axSpA sammenlignet med patienter med RA. Frekvensen var højere både hos patienter, der blev behandlet med placebo (henholdsvis 2,8% hos patienter med axSpA vs. 0,4% hos patienter med RA), og hos patienter, som blev behandlet med Cimzia (henholdsvis 4,7% hos patienter med axSpA vs. 0,8% hos patienter med RA). CPK-stigningerne i axSpA-studiet var for det meste mindre til moderate og forbigående, og den kliniske betydning er ukendt. Ingen tilfælde førte til seponering.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænset toksicitet under de kliniske studier. Der er indgivet gentagne doser på op til 800 mg ved subkutan administration og 20 mg/kg ved intravenøs administration. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienter overvåges nøje med henblik på bivirkninger eller påvirkninger, og at passende symptomatisk behandling indledes omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α)-hæmmere, ATC-kode: L04AB05

Virkningsmekanisme

Cimzia har høj affinitet til human TNF- α og binder med en dissociationskonstant (KD) på 90 pM. TNF- α er et vigtigt pro-inflammatorisk cytokin med en central rolle i inflammatoriske processer. Cimzia neutraliserer selektivt TNF- α (IC₉₀ på 4 ng/ml til inhibering af human TNF- α i *in vitro* L929 murine fibrosarcom-cytotoksicitetsanalyse) men neutraliserer ikke lymfotoksin- α (TNF- β).

Det er vist, at Cimzia neutraliserer membranrelateret og opløselig human TNF- α på dosisafhængig vis. Inkubation af monocytter med Cimzia resulterede i en dosisafhængig hæmning af lipopolysakkarid (LPS)-induceret TNF- α og IL-1 β produktion i humane monocytter.

Cimzia indeholder ikke en krystalliserbar-fragment (Fc)-region, som normalt er til stede i et komplet antistof, og som derfor ikke binder komplement eller forårsager antistofafhængig celledødelighed *in vitro*. Det inducerer ikke apoptose *in vitro* i humane perifere blodceller eller monocytter eller lymfocytter eller neutrophil degranulation.

Klinisk virkning

Reumatoid arthritis

Cimzias virkning og sikkerhed er vurderet i 2 randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde, kliniske studier, RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID 2), hos patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid arthritis, som er diagnosticeret i henhold til *American College of Rheumatology* (ACR)-kriterier. Patienterne havde hver ≥ 9 hævede eller ømme led og havde aktiv RA i mindst 6 måneder før *baseline*. Cimzia blev administreret subkutan i kombination med MTX i minimum 6 måneder med stabile doser på mindst 10 mg ugentlig i 2 måneder i begge studier. Der er ingen erfaring med Cimzia i kombination med DMARDs udover MTX.

Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt klinisk studie (C-EARLY) hos voksne patienter med aktiv RA, der ikke havde fået DMARD tidligere.

I C-EARLY-studiet var patienterne ≥ 18 år, havde ≥ 4 hævede og ømme led og skulle være diagnosticeret med moderat til svær aktiv og progressiv RA inden for det seneste år (defineret i henhold til 2010 ACR/*European League Against Rheumatism* (EULAR) klassifikationskriterier).

Ved *baseline* var det gennemsnitligt 2,9 måneder siden, patienterne var blevet diagnosticeret, og de havde ikke fået DMARD (inklusive MTX) tidligere. I både placebo- og Cimzia-armen blev MTX initieret ved uge 0 (10 mg/uge), optitreret til den maksimalt tolererede dosis ved uge 8 (minimum 15 mg/uge, maksimalt tilladt 25 mg/uge) og opretholdt under hele studiet (gennemsnitlig MTX-dosis efter uge 8 var 22,3 mg/uge og 21,1 mg/uge for placebo- henholdsvis Cimzia-armen).

Tabel 2 **Beskrivelse af klinisk studie**

Studienum- -mer	Patient antal	Aktivt doseringsregime	Studiets formål
RA-I (52 uger)	982	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg eller 400 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturel skade. Andre primære effektmål: ACR 20 i uge 24 og ændring fra udgangsniveau i mTSS i uge 52
RA-II (24 uger)	619	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg eller 400 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturelle skader. Primære effektmål: ACR 20 i uge 24.
C-EARLY (til 52 uger)	879	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturelle skader hos patienter, der ikke har fået DMARD tidligere. Primært effektmål: andel af personer i vedvarende remission* i uge 52

mTSS: *modified Total Sharp Score*

*Vedvarende remission ved uge 52 er defineret som DAS28[ESR] $< 2,6$ både ved uge 40 og ved uge 52.

Fund og symptomer

Resultaterne af de kliniske studier RA-I og RA-II er vist i Tabel 3. Statistisk signifikant højere ACR20-respons og ACR50-respons blev nået efter hhv. Uge 1 og Uge 2 i begge kliniske studier sammenlignet med placebo. Effekten blev opretholdt i 52 uger (RA-I) og 24 (RA-II). Af de 783 patienter, som i begyndelsen blev randomiseret til aktiv behandling i RA-I, gennemførte 508 de 52 ugers placebokontrolleret behandling og gik ind i det ublindede (*open label*) forlængelsesstudie. Af disse gennemførte 427 de 2 års åbne opfølgingsstudier og havde således total eksponering over for Cimzia i 148 uger i alt. Den observerede ACR20-responsfrekvens var på dette tidspunkt 91%. Reduktionen (RA-I) i DAS28 (ESR) fra *baseline* var også signifikant større ($p < 0,001$) i uge 52 (RA-I) og uge 24 (RA-II) sammenlignet med placebo og blev fastholdt i 2 år i det åbne forlængelsesstudie til RA-I.

Tabel 3 ACR-respons i kliniske studier RA-I og RA-II

	Studie RA-I Methotrexat kombination (24 og 52 uger)		Studie RA-II Methotrexat kombination (24 uger)	
Respons	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge N=246
ACR20				
Uge 24	14%	59%**	9%	57%**
Uge 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR50				
Uge 24	8%	37%**	3%	33%**
Uge 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR70				
Uge 24	3%	21%**	1%	16%*
Uge 52	4%	21%**	N/A	N/A
Overordnet klinisk respons ^a .	1%	13%**		

Cimzia vs. placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,0012$

^a. Overordnet klinisk respons er defineret som opnåelse af ACR70-respons ved hver vurdering over en sammenhængende 6-måneders periode

Wald p-værdier er angivet ved sammenligningen af behandlingerne under anvendelsen af logistisk regression indeholdende med behandling og region som faktorer.

Procentrespons er baseret på antallet af deltagere, der bidrager (n) til dette effektmål og tidspunkt, hvilket kan være forskelligt fra N

C-EARLY-studiet mødte dets primære og vigtigste sekundære endepunkter. De vigtigste resultater fra studiet er vist i tabel 4.

Tabel 4 C-EARLY-studiet: Procentdel af patienter i vedvarende remission og med vedvarende lav sygdomsaktivitet ved uge 52

Respons	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Vedvarende remission* (DAS28(ESR) <2,6 både ved uge 40 og uge 52)	15,0 %	28,9%**
Vedvarende lav sygdomsaktivitet (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ både ved uge 40 og uge 52)	28,6 %	43,8%**

*Primært endepunkt i C-EARLY-studiet (til uge 52)

Komplet analysesæt, manglende værdier tillægges status som ikke-responsent.

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

p-værdi blev estimeret ud fra en logistisk regressionsmodel med behandling, region og tiden siden diagnosticering af RA ved *baseline* (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder) som faktorer

Patienterne i Cimzia+MTX-gruppen havde større reduktion fra *baseline* i DAS28(ESR) sammenlignet med placebo+MTX-gruppen, hvilket blev observeret så tidligt som fra uge 2 og fortsatte til og med uge 52 ($p < 0,001$ ved hvert besøg). Vurdering af remission (DAS28(ESR) $< 2,6$), lav sygdomsaktivitet (DAS28(ESR) $\leq 3,2$) samt ACR50 og ACR70 ved besøg viste, at Cimzia+MTX-behandlingen førte til hurtigere og bedre respons end placebo+MTX-behandling. Disse resultater blev opretholdt over 52 behandlingsuger hos patienter, der ikke havde fået DMARDs tidligere.

Radiografisk respons

I RA-I blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer mTSS og dennes komponenter, erosionsscore og score for ledspalteforsnævring (JSN) i uge 52 sammenlignet med udgangsniveauet. Cimzia-patienter viste signifikant mindre radiografisk progression end patienter, som fik placebo i uge 24 og uge 25 (se Tabel 5). I placebogruppen oplevede 52% af patienterne ikke radiografisk progression (mTSS $\leq$ 0,0) i uge 52 sammenlignet med 69% i behandlingsgruppen, som fik 200 mg Cimzia.

Tabel 5 Ændringer over 12 måneder i RA-I

	Placebo + MTX N=199 Gennemsnitlig (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Gennemsnitlig (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Gennemsnitlig forskel
mTSS			
Uge 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosionscore			
Uge 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN-score			
Uge 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-værdier var $< 0,001$ for både mTSS og erosion score og $\leq 0,01$ for JSN-score. En ANCOVA blev tilpasset den rangordnede ændring fra *baseline* for hver parameter, med region og behandling som faktorer og udgangsværdi rangorden som kovariat.

Af de 783 patienter, som i begyndelsen blev randomiseret til aktiv behandling i RA-I, gennemførte 508 52 ugers placebokontrolleret behandling og gik ind i det åbne forlængelsesstudie. Vedvarende progressionshæmning af strukturel ødelæggelse blev set i en undergruppe med 449 af disse patienter, som gennemførte mindst 2 års behandling med Cimzia (RA-I og åbent forlængelsesstudie) og havde evaluerbare data ved det 2-årige tidspunkt.

I C-EARLY hæmmede Cimzia+MTX radiografisk progression sammenlignet med placebo+MTX ved uge 52 (se tabel 6). I placebo+MTX-gruppen oplevede 49,7% af patienterne ikke radiografisk progression (ændring i mTSS $\leq$ 0,5) ved uge 52 sammenlignet med 70,3% i Cimzia+MTX-gruppen ($p < 0,001$).

Tabel 6 Radiografisk ændring ved uge 52 i C-EARLY-studiet

	Placebo + MTX N= 163 Gennemsnit (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Gennemsnit (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Forskel*
mTSS			
Uge 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Erosionscore			
Uge 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN-score			
Uge 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Radiografisk sæt med lineær ekstrapolation.

* Hodges-Lehmann punktestimat af skift og 95% asymptotisk (Moses) konfidensinterval.

**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX, $p < 0,001$. P-værdi blev estimeret ud fra en rangordnet ANCOVA-model med behandling, region, tiden siden diagnosticering af RA ved *baseline* (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder) som faktorer og *baseline*-rangorden som kovariat.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I RA-I og RA-II rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, som vurderet ved *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) og ved træthed (fatigue), som rapporteret af *Fatigue Assessment Scale* (FAS), fra uge 1 frem til slutningen af studierne sammenlignet med placebo. I begge kliniske studier, rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikant større forbedring i SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* og scores for alle områder. Forbedringen af den fysiske formåen og HRQol blev opretholdt over den 2-årige åbne forlængelse til RA-I. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede statistisk signifikante forbedringer i *Work Productivity Survey* sammenlignet med placebo.

I C-EARLY rapporterede patienter behandlet med Cimzia+MTX signifikante forbedringer i smerter ved uge 52, vurderet ved *Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP)* - 48,5 vs. - 44,0 (gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode) ($p < 0,05$), sammenlignet med patienter, som fik placebo+MTX.

Det kliniske studie DoseFlex

Sikkerheden og virkningen af 2 doseringsregimer af Cimzia (200 mg hver 2. uge og 400 mg hver 4. uge) vs. placebo blev undersøgt i et 18-ugers åbent indkøringsstudie og et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie hos voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis, diagnosticeret i henhold til ACR-kriterierne, som ikke har responderet tilstrækkeligt på MTX.

Patienterne fik en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge i den første åbne fase. Respondenterne (opnået ACR20) ved uge 16 blev ved uge 18 randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge, 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo i kombination med MTX i yderligere 16 uger (total studievarighed 34 uger). Disse 3 grupper var velafbalancerede i forhold til klinisk respons efter den aktive indkøringsperiode (ACR20: 83-84% ved uge 18).

Det primære endepunkt i studiet var ACR20-responsraten ved uge 34. Resultaterne ved uge 34 er vist i tabel 7. Begge Cimzia-regimer viste vedvarende klinisk respons og var statistisk signifikante sammenlignet med placebo ved uge 34. ACR20-endepunktet blev nået for både 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge.

Tabel 7 ACR-respons i det kliniske studie DoseFlex ved uge 34

Behandlingsregime uge 0 til 16	Cimzia 400 mg + MTX ved uge 0, 2 and 4, efterfulgt af Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge		
Randomiseret, dobbeltblindt behandlingsregime uge 18-34	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge	Cimzia 400 mg + MTX hver 4. uge
	N=69	N=70	N=69
ACR20	45%	67%	65%
p-værdi*	N/A	0,009	0,017
ACR50	30%	50%	52%
p-værdi*	N/A	0,020	0,010
ACR70	16%	30%	38%
p-værdi*	N/A	0,052	0,005

N/A: Ikke relevant

*Wald p-værdier for sammenligning af Cimzia 200 mg vs. placebo og Cimzia 400 mg vs. placebo er estimeret ud fra en logistisk regressionsmodel med behandling som faktor.

Aksial spondyloarthritis (non-radiografisk aksial spondyloarthritis og ankyloserende spondylitis subpopulationer)

AS001

Cimzias sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie (AS001) hos 325 patienter ≥ 18 år med aktiv aksial spondyloarthritis med debut i voksenalderen og af mindst 3 måneders varighed, som defineret af *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) klassifikationskriterier for aksial spondyloarthritis. Den samlede population med aksial spondyloarthritis omfattede subpopulationer med og uden [non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)] radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS) (også kaldet radiografisk aksial spondyloarthritis). Patienterne havde aktiv sygdom defineret som *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 , spinal smerter ≥ 4 på en numerisk rangskala (NRS) fra 0 til 10 og forhøjet CRP eller sacroiliitis påvist ved magnetisk resonans scanning (MR). Patienterne skulle have været intolerante overfor eller ikke have responderet tilstrækkeligt på mindst et NSAID. I alt var 16% af patienterne tidligere blevet eksponeret for TNF-antagonister. Patienterne blev behandlet med en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 (i begge behandlingsarme) eller placebo efterfulgt af enten 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo. 87,7% af patienter fik samtidig NSAID. Det primære effektendepunkt var ASAS20-responsrate ved uge 12. Den 24-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede behandlingsperiode i studiet blev efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode med blindede doser, og en 156-ugers ublindt (*open label*) behandlingsperiode. Studiets maksimale varighed var 204 uger. Alle patienter fik Cimzia både i perioden med blindede doser og i den ublindede (*open label*) opfølgingsperiode. I alt 199 patienter (61,2% af de randomiserede patienter) gennemførte studiets 204 uger.

Vigtige effektresultater

I det kliniske studie AS001 opnåede 58% af patienterne, som fik 200 mg Cimzia hver 2. uge, og 64% af patienterne, som fik 400 mg Cimzia hver 4. uge, ASAS20-respons sammenlignet med 38% af patienterne, som fik placebo ($p < 0,01$). I den totale population var procentdelen af ASAS20-responsdenter klinisk relevant og signifikant højere i de grupper, som fik 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge, sammenlignet med placebo-gruppen ved hvert besøg fra uge 1 til uge 24 ($p \leq 0,001$ ved hvert besøg). Ved uge 12 og uge 24 var procentdelen af patienter med ASAS40-respons højere i de grupper, som fik Cimzia, sammenlignet med placebo. Der blev opnået samme resultater i subpopulationen med ankyloserende spondylitis og i subpopulationen med non-radiografisk aksial spondyloarthritis. ASAS20-respons var statistisk signifikant forskelligt fra placebo efter uge 12 hos kvinder.

Forbedringer i ASAS 5/6 Partiel remission og BASDAI-50 var statistisk signifikante ved uge 12 og uge 24 og blev opretholdt frem til uge 48 i den samlede population samt i subpopulationerne. Vigtige effektresultater fra det kliniske studie AS001 er vist i tabel 8.

Der blev opretholdt forbedringer af alle effektresultater anført ovenfor til og med uge 204 blandt de tilbageværende patienter i studiet, både i den samlede population samt i subpopulationerne.

Tabel 8 Vigtige effektresultater i det kliniske studie AS001 (procentdel af patienter)

Parametre	Ankyloserende spondylitis		Non-radiografisk aksial spondyloarthritis		Aksial spondyloarthritis Total population	
	Placebo N=57	Cimzia alle doseringsregimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alle doseringsregimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alle doseringsregimer ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Uge 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Uge 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Uge 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Uge 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Uge 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Uge 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Partiel remission^(c,d)						
Uge 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Uge 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI-50^(c,d)						
Uge 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Uge 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia alle doseringsregimer = data fra Cimzia 200 mg administreret hver 2. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4 og fra Cimzia 400 mg administreret hver 4. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(b) Resultater fra det randomiserede sæt

^(c) Wald p-værdier er angivet for sammenligning af behandlingerne under anvendelse af logistisk regression med behandling og region som faktorer.

^(d) Komplet analysesæt

NA = Ikke tilgængelig

*p ≤ 0,05, Cimzia vs. placebo

**p < 0,001, Cimzia vs. placebo

Spinal mobilitet

Den spinale mobilitet blev vurderet i den dobbeltblinde, placebokontrollerede periode ved brug af BASMI ved flere tidspunkter, herunder *baseline*, uge 12 og uge 24. Ved hvert besøg efter *baseline* blev der vist klinisk meningsfulde og statistisk signifikante forskelle hos patienter, som fik Cimzia, sammenlignet med patienter, som fik placebo. Forskellen i forhold til placebo tenderede til at blive større i nr-axSpA-subpopulationen end i AS-subpopulationen, hvilket kan skyldes mindre kronisk strukturskade hos patienterne med nr-axSpA.

Forbedringen i BASMI liniær score nået i uge 24, blev opretholdt til og med uge 204 hos patienter, som forblev i studiet.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I det kliniske studie AS001 rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, hvilket blev vurderet ved *BASFI*, og i smerter, hvilket blev vurderet ved *Total og Nocturel Back Pain NRS* skala, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede signifikante forbedringer i træthed (fatigue), hvilket blev rapporteret ved *BASDAI-fatigue-indeks*, og i helbredsorienteret livskvalitet, hvilket blev vurderet ved ankyloserende spondylitis QoL (ASQoL) og *SF-36 Physical and Mental Component Summaries* samt scorer for alle områder, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede om signifikant forbedring af aksial spondyloarthritis-relateret produktivitet ved arbejdet og indenfor husholdning, som

rapporteret ved *Work Productivity Survey*, sammenlignet med placebo. Hos de patienter, som forblev i studiet, blev stort set alle de ovennævnte resultater opretholdt til og med uge 204.

Hæmning af inflammation bedømt ved magnetisk resonans scanning (MR)

I et delstudie med scanning hos 153 patienter blev tegn på inflammation vurderet ved MR ved uge 12 og udtrykt som ændring i forhold til *baseline* i SPARCC- (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) score for sacroiliacaleddene og i *Berlin modifications of the ASspiMR*-a-score for rygsøjlen. Der blev observeret signifikant hæmning af inflammatoriske tegn både i sacroiliacaleddene og i rygsøjlen ved uge 12 hos patienter behandlet med Cimzia (begge dosisgrupper) i den samlede aksiale spondyloarthritis-population samt i subpopulationerne med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis. Hos de patienter, som forblev i studiet, og som havde både *baseline*-værdier og uge 204-værdier, blev der i høj grad opretholdt hæmning af inflammatoriske tegn både i sacroiliacaleddene (n=72) og i rygsøjlen (n=82) til og med uge 204 i den samlede aksiale spondyloarthritis-population samt i subpopulationerne med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis.

C-OPTIMISE

Virksomheden og sikkerheden af dosisreduktion og seponering af behandlingen hos patienter i vedvarende remission blev vurderet hos voksne patienter (18-45 år) med tidlig aktiv axSpA (symptomvarighed på mindre end 5 år) og en ASDAS-score $\geq 2,1$ (og inklusionskriterier for sygdom svarende til AS001-studiet), og som ikke havde responderet tilstrækkeligt på mindst to NSAID'er eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation for NSAID'er. Patienterne omfattede både AS- og nr-axSpA-subpopulationerne af axSpA, og de blev indrullet i en ublindt (*open-label*) 48-ugers indkøringsperiode (Del A), hvorunder alle deltagerne modtog 3 støddoser på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge fra uge 6 til uge 46.

Patienter, som opnåede vedvarende remission (defineret som inaktiv sygdom [ASDAS $< 1,3$] i løbet af en periode på mindst 12 uger) og forblev i remission ved uge 48, blev randomiseret til Del B, hvor de enten fik 200 mg Cimzia hver 2. uge (N=104), 200 mg Cimzia hver 4. uge (dosisreduktion, N=105), eller placebo (seponering af behandling, N=104) i 48 uger.

Den primære effektvariabel var procentdelen af patienter, som ikke oplevede en opblussen under Del B.

Patienter, som oplevede en opblussen i Del B, dvs. havde en ASDAS-score $\geq 2,1$ ved 2 på hinanden følgende besøg eller en ASDAS-score $> 3,5$ ved et hvilket som helst besøg i Del B, fik udtrædelsesbehandling med 200 mg Cimzia hver 2. uge i mindst 12 uger (med en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 hos placebobehandlede patienter).

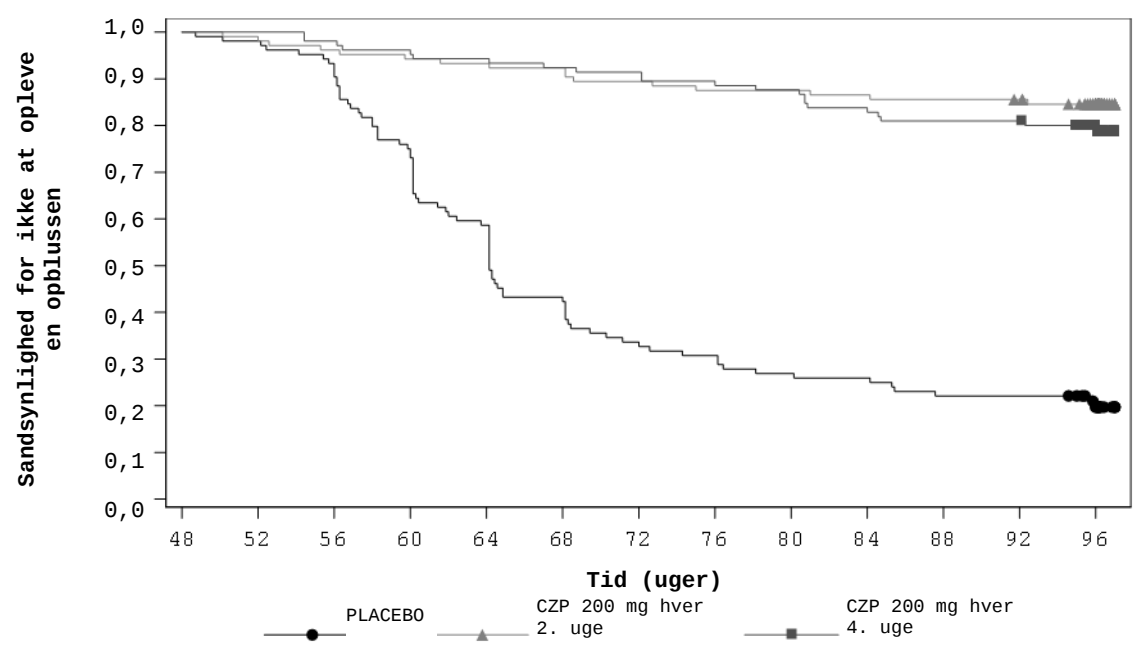
Klinisk respons

Procentdelen af patienter, som opnåede vedvarende remission ved uge 48 i Del A var 43,9 % for den samlede axSpA-population, og den var tilsvarende for subpopulationerne nr-axSpA (45,3 %) og AS (42,8 %).

Blandt patienter, som blev randomiseret i Del B (N=313), oplevede en statistisk signifikant ($p < 0,001$, NRI) større andel af patienterne ingen opblussen ved fortsat behandling med 200 mg Cimzia hver 2. uge (83,7 %) eller 200 mg Cimzia hver 4. uge (79,0 %) sammenlignet med seponering af behandlingen (20,2 %).

Forskellen i tid til opblussen mellem gruppen, der fik seponeret behandlingen, og de grupper, som fik behandling med Cimzia, var statistisk signifikant ($p < 0,001$ for hver sammenligning) og klinisk meningsfuld. I placebogruppen begyndte opblussen cirka 8 uger efter seponering af Cimzia med størstedelen af opblussen forekommende inden for 24 uger efter seponering af behandlingen (Figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over tid til opblussen



Non-responder imputation (NRI) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

Bemærk: Tid til opblussen var defineret som tid fra randomiseringsdatoen til datoen for opblussen. Datoen for besøget i uge 96 blev brugt for deltagere i studiet, som ikke oplevede en opblussen.

Kaplan-Meier-diagrammet var afkortet til 97 uger, da < 5 % af deltagerne stadig deltog i studiet.

Resultater for Del B er vist i tabel 9.

Tabel 9 Opretholdelse af klinisk respons i Del B ved uge 96

Endepunkter	Placebo (seponering af behandling) N=104	200 mg CIMZIA hver 2. uge N=104	200 mg CIMZIA hver 4. uge N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Del B baseline (uge 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Uge 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Del B baseline (uge 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Uge 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI-ændring fra Del B baseline (uge 48), LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring (SE)²			
Uge 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-ændring fra Del B baseline (uge 48), LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring (SE)²			
Uge 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Non-responder imputation (NRI) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

² En blandet model med gentagne målinger (mixed model with repeated measures, MMRM) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Sponyloarthritis International Society; ASAS40 = ASAS40 % responskriterier; SE = standardfejl;

Bemærk: ASDAS major improvement er defineret som en reduktion i forhold til baseline $\geq 2,0$.

Bemærk: Del A baseline blev brugt som reference til at definere ASDAS-variabler for klinisk forbedring og ASAS-variabler

* Nominel $p < 0,001$, CIMZIA vs. placebo

Hæmning af inflammation bedømt ved magnetisk resonans scanning (MR)

I Del B blev tegn på inflammation vurderet ved MR ved uge 48 og ved uge 96 og udtrykt som ændring i forhold til *baseline* i *Berlin modifications* SIJ SPARCC-score og ASspiMR-a-score. Patienter, som var i vedvarende remission ved uge 48, eller som ingen eller havde meget lav inflammation, og ingen meningsfuld stigning i inflammation, blev observeret ved uge 96 uanset deres behandlingsgruppe.

Genbehandling af patienter, som oplevede en opblussen

I del B oplevede 70 % (73/104) af placebobehandlede patienter, 14 % (15/105) af patienter behandlet med 200 mg Cimzia hver 4. uge og 6,7 % (7/104) af patienter behandlet med 200 mg Cimzia hver 2. uge en opblussen, og blev efterfølgende behandlet med 200 mg Cimzia hver 2. uge.

Blandt de 15 patienter, som oplevede opblussen i gruppen allokeret til 200 mg Cimzia hver 4. uge, fuldførte alle patienter 12 ugers redningsbehandling med Cimzia og havde tilgængelige ASDAS-data, hvoraf 12 (80 %) havde lav ASDAS eller inaktiv sygdom (dvs. alle ASDAS < 2,1) 12 uger efter genstart af ublindat (*open-label*) behandling.

Blandt de 73 patienter, som oplevede opblussen i gruppen allokeret til seponering af behandlingen, fuldførte 71 patienter 12 ugers redningsbehandling med Cimzia og havde tilgængelige ASDAS-data, hvoraf 64 (90 %) havde lav ASDAS eller inaktiv sygdom (dvs. alle ASDAS < 2,1) 12 uger efter genstart af ublindat (*open-label*) behandling.

Baseret på resultaterne fra C-OPTIMISE, kan en dosisreduktion overvejes hos patienter i vedvarende remission efter et års behandling med Cimzia (se pkt. 4.2). Seponering af behandling med Cimzia er forbundet med en høj risiko for opblussen.

Non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)

Cimzias virkning og sikkerhed blev undersøgt i et 52-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (AS0006) hos 317 patienter ≥ 18 år med spondyloarthritis med debut i voksenalderen og rygsmerte af mindst 12 måneders varighed. Patienterne skulle opfylde ASAS-kriterier for nr-axSpA (ikke omfattende familiær anamnese og godt respons på NSAID) og have haft objektive tegn på inflammation indikeret ved niveauer af C-reaktivt protein (CRP) over den øvre normalgrænse og/eller sacroiliitis ved magnetisk resonans scanning (MR), indikativ for inflammatorisk sygdom [positiv CRP ($>ULN$) og/eller positiv magnetisk resonans scanning (MR)], men uden definitiv radiografisk evidens for strukturel skade på sacroiliacaleddene. Patienterne havde aktiv sygdom defineret som BASDAI ≥ 4 og spinalsmerter ≥ 4 på en NRS fra 0 til 10. Patienterne skulle have været intolerante overfor eller ikke have responderet tilstrækkeligt på mindst to NSAID. Patienterne blev behandlet med placebo eller en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge. Brug og dosisjustering af standardmedicin (SC) (f.eks. NSAID, DMARD, kortikosteroider, analgetika) var tilladt til enhver tid. Den primære effektvariabel var *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement* (ASDAS-MI) respons ved uge 52. ASDAS-MI-respons var defineret som en ASDAS-reduktion (forbedring) $\geq 2,0$ sammenlignet med *baseline* eller opnåelse af den lavest mulige score. ASAS 40 var et sekundært endepunkt.

Ved *baseline* havde henholdsvis 37 % og 41 % af patienterne høj sygdomsaktivitet (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) og henholdsvis 62 % og 58 % af patienterne havde meget høj sygdomsaktivitet (ASDAS $> 3,5$) i CIMZIA-gruppen og placebogruppen.

Klinisk respons

Studie AS0006, udført hos personer uden radiografiske tegn på inflammation i SI-leddene, bekræftede den virkning, der tidligere var påvist i denne undergruppe i AS001-studiet.

Ved uge 52 havde en statistisk signifikant større andel af patienterne behandlet med Cimzia opnået ASDAS-MI-respons sammenlignet med patienterne behandlet med placebo. Cimzia-behandlede patienter havde også forbedringer sammenlignet med placebo for flere komponenter af aksial

spondyloarthritis sygdomsaktivitet, herunder CRP. Ved både uge 12 og uge 52 var ASAS 40-respons signifikant højere end placebo. De vigtigste resultater er vist i tabel 10.

Tabel 10 ASDAS-MI-respons og ASAS 40 respons i AS0006 (procentdel af patienter)

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

^a Cimzia administreret hver 2. uge efter en forudgående støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

* p<0,001

Alle procenter afspejler andelen af patienter, som responderede i hele analysesættet.

Ved uge 52 var procentdelen af patienter, der opnåede ASDAS inaktiv sygdom (ASDAS < 1,3), 36,4 % for Cimzia-gruppen sammenlignet med 11,8 % for placebogruppen.

Ved uge 52 viste patienter behandlet med Cimzia en klinisk meningsfuld forbedring i MASES sammenlignet med placebo (LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring fra *baseline* henholdsvis -2,4 og -0,2).

Psoriasisarthritis

Cimzias sikkerhed og virkning blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (PsA001) hos 409 patienter ≥ 18 år med aktiv psoriasisarthritis med debut i voksenalderen og af mindst 6 måneders varighed, som defineret i Klassifikationskriterierne for Psoriasisarthritis (CASPAR). Patienterne havde ≥ 3 hævede og ømme led samt forhøjede akutfasereaktanter. Patienterne havde også aktive hudlæsioner forårsaget af psoriasis eller dokumenteret psoriasis i anamnesen og havde ikke responderet på behandling med 1 eller flere DMARDs. Tidligere behandling med en TNF-antagonist var tilladt, og 20% af patienterne var tidligere blev eksponeret for en TNF-antagonist. Patienterne fik en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 (i begge behandlingsarme) eller placebo efterfulgt af enten 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo hver 2. uge. 72,6% af patienterne fik samtidig NSAID, og 70,2% af patienterne fik samtidig konventionelle DMARDs. De to primære endepunkter var den procentdel af patienterne, som opnåede ACR20-respons ved uge 12 og ændring fra *baseline* i modifieret *Total Sharp Score (mTSS)* ved uge 24. Cimzias sikkerhed og virkning hos patienter med PsA, hvis dominerende symptomer var sacroiliitis eller aksial spondyloarthritis, er ikke blevet analyseret separat.

Den 24-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede behandlingsperiode i studiet blev efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode med blindede doser, og en 168-ugers ublindt (*open label*) behandlingsperiode. Studiets maksimale varighed var 216 uger. Alle patienter fik Cimzia både i perioden med blindede doser og i den ublindede (*open label*) opfølgingsperiode. I alt 264 patienter (64,5%) gennemførte studiets 216 uger.

ACR-response

Patienter behandlet med Cimzia havde en signifikant højere ACR20-responsrate ved uge 12 og uge 24 sammenlignet med patienter, som fik placebo (p < 0,001). Procentdelen af ACR20-responderter var klinisk signifikant for behandlingsgrupperne, som fik hhv. 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge, sammenlignet med placebogruppen, ved alle besøg efter *baseline* frem til uge 24 (nominel p $\leq 0,001$ ved hvert besøg). Patienter behandlet med Cimzia havde også signifikante forbedringer i ACR50- og ACR70-responsraterne. Ved uge 12 og 24 sås der forbedringer i parametrene for perifer aktivitet, som er karakteristisk for psoriasisarthritis (f. eks. antal hævede led,

antal smertefulde/ømme led, dactylitis og enthesitis), hos patienter behandlet med Cimzia (nominel p-værdi $p < 0,01$).

Vigtige effektresultater fra det kliniske studie PsA001 er vist i tabel 11.

Tabel 11 **Vigtige effektresultater i det kliniske studie PsA001 (procentdel af patienter)**

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

^(a) Cimzia administreret hver 2. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(b) Cimzia administreret hver 4. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(c) Hos personer med psoriasis på mindst 3% af legemesoverfladen (BSA) ved *baseline*

* $p < 0,01$, Cimzia vs. placebo

** $p < 0,001$, Cimzia vs. placebo

*** $p < 0,001$ (nominel), Cimzia vs. placebo

Resultaterne er fra de randomiserede sæt. Behandlingsforskel: Cimzia 200 mg vs. placebo, Cimzia 400 mg vs. placebo (og svarende til 95% CI og p-værdi) er estimeret ved brug af en standard to-sidet Wald asymptotisk standardafvigelsestest. *Non-responder Imputation (NRI)* er brugt hos patienter, som udgik af behandlingen, eller hvor data manglede.

Blandt de 273 patienter, som ved behandlingsstart var randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge, fik 237 (86,8%) stadig denne behandling ved uge 48. Ud af de 138 patienter, som var randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge, havde henholdsvis 92, 68 og 48 patienter et ACR20/50/70-respons ved uge 48. Ud af de 135 patienter, som var randomiseret til 400 mg Cimzia hver 4. uge, havde henholdsvis 89, 62 og 41 patienter et ACR20/50/70-respons. Blandt de tilbageværende patienter i studiet blev ACR 20-, 50- og 70-responsraterne opretholdt til og med uge 216. Dette var også tilfældet for andre parametre for perifer aktivitet (f. eks. antal hævede led, antal smertefulde/ømme led, dactylitis og enthesitis).

Radiografisk respons

I det kliniske studie PsA001 blev hæmningen af den progressive strukturelle ødelæggelse vurderet radiografisk og udtrykt som ændringen i *modified total Sharp score (mTSS)* og dennes komponenter, erosionsscore (ES) og score for forsnævring af ledspalter (JNS) ved uge 24 sammenlignet med *baseline*. mTSS blev modificeret for psoriasisarthritis ved at tilføje de distale interfalangeale led. Behandling med Cimzia viste signifikant mindre radiografisk progression sammenlignet med placebo ved uge 24, målt ved ændringer fra *baseline* i total mTSS (LS (mindste kvadrat) gennemsnit [$\pm$ SE] score var 0,28 [$\pm$ 0,07] i placebogruppen sammenlignet med 0,06 [$\pm$ 0,06] i de 2 Cimzia-grupper; $p=0,007$). Hæmning af radiografisk progression ved behandling med Cimzia blev opretholdt frem til uge 48 i gruppen af patienter med en øget risiko for radiografisk progression (patienter med mTSS > 6 ved *baseline*). Hæmning af radiografisk progression blev yderligere opretholdt frem til uge 216 hos de patienter, som forblev i studiet.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I det kliniske studie PsA001 rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, vurderet ved *Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)*, i smerter, vurderet ved *PAAP*, og i træthed (fatigue), som beskrevet i *Fatigue Assessment Scale (FAS)*, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede signifikante forbedringer i helbredsorienteret livskvalitet, vurderet ved psoriasisarthritis QoL (PsAQoL) og SF-36 *Physical and Mental Components*, samt i psoriasisarthritis-relateret produktivitet ved arbejde og indenfor husholdning, som rapporteret ved *Work Productivity Survey*, sammenlignet med placebo. Forbedringer af alle de ovennævnte resultater blev opretholdt til og med uge 216.

Plaque psoriasis

Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet i to placebokontrollerede studier (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og et placebokontrolleret og aktivt-kontrolleret studie (CIMPACT) hos patienter, der var ≥ 18 år gamle, med moderat til svær kronisk plaque psoriasis i mindst 6 måneder. Patienterne havde en score for psoriasisareal og sværhedsindeks (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , legemsoverflade (body surface area, NSA) involvering på $\geq 10\%$, lægens generelle vurdering (Physician Global Assessment, PGA) på ≥ 3 , og var kandidater til systemisk behandling og/eller lysterapi og/eller kemolysterapi. Patienter, som var "primære" non-responder på en forudgående biologisk behandling (defineret som ingen respons i løbet af de første 12 ugers behandling) blev udelukket fra fase III studierne (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet vs. etanercept i CIMPACT-studiet.

I studierne CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var de co-primære effektmål den andel af patienter, der opnåede PASI 75 og PGA "klar" eller "næsten klar" (med en reduktion på mindst 2 point fra baseline) i uge 16. I CIMPACT-studiet var det primære effektmål den andel af patienter, der opnåede PASI 75 i uge 12. PASI 75 og PGA i uge 16 var vigtige sekundære effektmål. PASI 90 i uge 16 var et vigtigt sekundært effektmål i alle 3 studier.

CIMPASI-1 og CIMPASI-2 evaluerede henholdsvis 234 patienter og 227 patienter. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få placebo eller Cimzia 200 mg hver 2. uge efter en støddosis af Cimzia 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg hver 2. uge. I uge 16 fortsatte patienter, der var randomiseret til Cimzia og som opnåede en PASI 50 respons, med at få Cimzia op til uge 48 med samme randomiserede dosis. Patienter, der oprindeligt blev randomiseret til placebo, og som opnåede en PASI 50 respons, men ikke en PASI 75 respons i uge 16, fik Cimzia 200 mg hver 2. uge (med en støddosis Cimzia på 400 mg i uge 16, 18 og 20). Patienter med en utilstrækkelig respons i uge 16 (PASI 50 non-responder) var egnet til at få Cimzia 400 mg hver 2. uge på en ikke-blindet måde i maksimum 128 uger.

CIMPACT-studiet evaluerede 559 patienter. Patienterne blev randomiseret til at få placebo eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (efter en støddosis af Cimzia 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg hver 2. uge op til uge 16, eller etanercept 50 mg to gange om ugen op til uge 12. Patienter, der oprindeligt blev randomiseret til Cimzia, og som opnåede en PASI 75 respons i uge 16, blev gen-randomiseret på basis af deres oprindelige doseringsplan. Patienter på Cimzia 200 mg hver 2. uge blev gen-randomiseret til Cimzia 200 mg hver 2. uge, Cimzia 400 mg hver 4. uge eller placebo. Patienter på Cimzia 400 mg hver 2. uge blev gen-randomiseret til Cimzia 400 mg hver 2. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo. Patienterne blev evalueret på en dobbeltblindet, placebokontrolleret måde til og med uge 48. Alle forsøgspersoner, der ikke opnåede en PASI 75 respons i uge 16, indgik i en særlig gruppe og fik Cimzia 400 mg hver 2. uge på en ikke-blindet måde i maksimum 128 uger.

I alle tre studier blev den blindede 48-ugers vedligeholdelsesperiode efterfulgt af en 96-ugers ikke-blindet behandlingsperiode for de patienter, som var PASI 50-responderer i uge 48. Alle disse patienter, herunder dem der fik 400 mg Cimzia hver 2. uge, startede den ikke-blindede periode med 200 mg Cimzia hver 2. uge.

Patienter var hovedsagligt mænd (64 %) og kaukasiske (94 %), med en gennemsnitsalder på 45,7 år (18 til 80 år); af disse var 7,2 % ≥ 65 år.

Af de 850 patienter, der blev randomiseret til at få placebo eller Cimzia i disse placebokontrollerede studier, var 29 % af patienterne behandlingsnaive over for forudgående systemisk terapi til behandling af deres psoriasis. 47 % havde fået forudgående lysterapi eller kemolysterapi, og 30 % havde fået forudgående biologisk terapi til behandling af deres psoriasis. Af de 850 patienter, havde 14 % fået mindst én TNF-antagonist, 13 % havde fået en anti-IL-17, og 5 % havde fået en anti-IL 12/23. Atten procent af patienterne rapporterede en historik med psoriasisarthritis ved baseline. Den gennemsnitlige PASI score ved baseline var 20 og gik fra 12 til 69. Baseline PGA-scoren gik fra moderat (70 %) til svær (30 %). Gennemsnitlig baseline BSA var 25 % og gik fra 10 % til 96 %.

Klinisk respons i uge 16 og 48

Hovedresultaterne af CIMPASI-1 og CIMPASI-2 studierne er vist i tabel 12.

Tabel 12 Klinisk respons i CIMPASI-1 og CIMPASI-2 studierne i uge 16 og uge 48

		Uge 16		Uge 48	
CIMPASI-1					
	Placebo	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)}	Cimzia 400 mg Q2W	Cimzia 200 mg Q2W	Cimzia 400 mg Q2W
	N=51	N=95	N=88	N=95	N=88
PGA klar eller næsten klar ^{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	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)}	Cimzia 400 mg Q2W	Cimzia 200 mg Q2W	Cimzia 400 mg Q2W
	N=49	N=91	N=87	N= 91	N= 87
PGA klar eller næsten klar ^{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 administreret hver 2. uge, efter en støddosis på 400 mg i uge 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5 kategoriskala. Behandlingssucces af "klar" (0) eller "næsten klar" (1) bestod i fravær af tegn på psoriasis eller normal til lyserød farvning af læsioner, ingen hævelse af plaquen og ingen til minimal lokal afskalning.

* Cimzia vs. placebo: $p < 0,0001$.

Responsrater og p-værdier for PASI og PGA blev skønnet på basis af en logistisk regressionsmodel, hvor manglende data blev imputeret ved hjælp af multipel imputation på basis af MCMC-metoden.

Forsøgspersoner, der forsvandt eller trak sig ud (baseret på ikke at opnå PASI 50 respons) blev behandlet som non-respondenter i uge 48.
Resultaterne er fra det randomiserede sæt.

Hovedresultaterne af CIMPACT-studiet er vist i tabel 13.

Tabel 13 Klinisk respons i CIMPACT-studie i uge 12 og uge 16

	Uge 12				Uge 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W 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 klar eller næsten klar ^{b)}	1,9 %	39,8 % ^{**}	50,3 % [*]	39,2 %	3,4 %	48,3 % [*]	58,4 % [*]

^{a)} Cimzia 200 mg administreret hver 2. uge, efter en støddosis på 400 mg i uge 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5 kategoriskala. Behandlingssucces af "klar" (0) eller "næsten klar" (1) bestod i fravær af tegn på psoriasis eller normal til lyserød farvning af læsioner, ingen hævelse af plaquen og ingen til minimal lokal afskalning.

^{*} Cimzia sammenlignet med placebo: $p < 0,0001$.

[§] Cimzia 200 mg hver 2. uge versus etanercept 50 mg to gange om ugen påviste non-inferioritet (forskel mellem etanercept og Cimzia 200 mg hver 2. uge var 8,0 %, 95 % CI -2,9, 18,9, baseret på en forud specificeret non-inferioritetsmargen på 10 %).

^{§§} Cimzia 400 mg hver 2. uge versus etanercept 50 mg to gange om ugen påviste overlegenhed ($p < 0,05$)

^{**} Cimzia vs. placebo $p < 0,001$. Responsrater og p-værdier baseret på en logistisk regressionsmodel. Manglende data blev imputeret ved hjælp af multipel imputation på basis af MCMC-metoden. Resultaterne er fra det randomiserede sæt.

I alle tre studier var responsraten for PASI 75 væsentlig større for Cimzia sammenlignet med placebo med begyndelse i uge 4.

Begge doser Cimzia påviste effekt sammenlignet med placebo uanset alder, køn, kropsvægt, BMI, varighed af psoriasis-sygdommen, tidligere behandling med systemiske terapier og tidligere behandling med biologiske lægemidler.

Opretholdelse af respons

I den integrerede analyse af CIMPASI-1 og CIMPASI-2 blandt patienter, som var PASI 75 respondenter i uge 16 og fik Cimzia 400 mg hver 2. uge (N=134 af 175 randomiserede forsøgspersoner) eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (N=132 af 186 randomiserede forsøgspersoner), var responset opretholdt i uge 48 hos henholdsvis 98,0 % og 87,5 %. Blandt patienter, som var PGA klar eller næsten klar i uge 16, og som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge (N=103 af 175) eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (N=95 af 186), var respons opretholdt i uge 48 hos henholdsvis 85,9 % og 84,3 %.

Efter yderligere 96 uger med ikke-blindet behandling (uge 144) blev opretholdelse af respons evalueret. 21 % af alle randomiserede forsøgspersoner var gået tabt for opfølgning inden uge 144. Cirka 27 % af de forsøgspersoner, der fuldførte, og som gik ind i ikke-blindet behandling mellem uge 48 og 144 med 200 mg Cimzia hver 2. uge, fik deres dosis øget til 400 mg Cimzia hver 2. uge for opretholdelse af respons. I en analyse, hvor alle patienter med behandlingssvigt blev betragtet som ikke-respondenter, var opretholdelse af respons for behandlingsgruppen med 200 mg Cimzia hver 2. uge for de respektive effektmål, efter yderligere 96 uger med ikke-blindet behandling, 84,5 % for PASI 75 for de forsøgspersoner, som var respondenter i uge 16, og 78,4 % for PGA klar eller næsten klar. Opretholdelse af respons for behandlingsgruppen med 400 mg Cimzia hver 2. uge, der gik ind i

den ikke-blindede periode med 200 mg Cimzia hver 2. uge, var 84,7 % for PASI 75 for forsøgspersoner, som var respondenter i uge 16, og 73,1 % for PGA klar eller næsten klar.

Disse responsrater blev baseret på en logistisk regressionsmodel, hvor manglende data blev imputeret over 48 eller 144 uger ved hjælp af multipel imputation (MCMC-metoden) kombineret med NRI for behandlingssvigt.

I CIMPACT-studiet var der, blandt PASI 75 respondenterne i uge 16, som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge og blev gen-randomiseret til enten Cimzia 400 mg hver 2. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo, en højere procentdel af PASI 75 respondenter i uge 48 i Cimzia-grupperne, sammenlignet med placebo (henholdsvis 98,0 %, 80,0 % og 36,0 %). Blandt PASI 75 respondenterne i uge 16, som fik Cimzia 200 mg hver 2. uge og blev gen-randomiseret til enten Cimzia 400 mg hver 4. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo, var der også en højere procentdel af PASI 75 respondenter i uge 48 i Cimzia-grupperne, sammenlignet med placebo (henholdsvis 88,6 %, 79,5 % og 45,5 %). Non-respondent imputation blev brugt til manglende data.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

Statistisk signifikante forbedringer i uge 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) i forhold til baseline sammenlignet med placebo blev påvist i dermatologisk livskvalitetsindeks (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Gennemsnitlige reduktioner (forbedringer) i DLQI i forhold til baseline var mellem -8,9 og -11,1 med Cimzia 200 mg hver 2. uge, mellem -9,6 og -10,0 med Cimzia 400 mg hver 2 uge, versus mellem -2,9 og -3,3 for placebo i uge 16.

Endvidere blev Cimzia-behandlingen i uge 16 associeret med en større andel af patienter, der opnåede en DLQI-score på 0 eller 1 (Cimzia 400 mg hver 2. uge, henholdsvis 45,5 % og 50,6 %; Cimzia 200 mg hver 2. uge, henholdsvis 47,4 % og 46,2 %, over for placebo, henholdsvis 5,9 % og 8,2 %).

Forbedringer i DLQI-score var bibeholdt eller faldt en smule til og med uge 144.

Cimzia-behandlede patienter rapporterede større forbedring som målt af hospitalsangst- og depressionsskalaen (HADS)-D sammenlignet med placebo.

Immunogenicitet

Nedenstående data afspejler andelen af patienter, hvis testresultater blev betragtet som positive for antistoffer mod certolizumab pegol i en ELISA-analyse og senere i en mere følsom metode, og afhænger i høj grad af analysens sensitivitet og specificitet. Den observerede incidens af antistoffer (herunder neutraliserende antistoffer) i en analyse afhænger i høj grad af flere faktorer, herunder analysens sensitivitet og specificitet, analysemetode, prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetagning, andre samtidige lægemidler samt underliggende sygdom. Det kan derfor være vildledende at sammenligne incidensen af antistoffer mod certolizumab pegol i studierne beskrevet nedenfor med incidensen af antistoffer i andre studier eller med andre produkter.

Reumatoid arthritis

Den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, som kunne påvises mindst én gang, var 9,6% i de placebokontrollerede RA-studier. Omkring en tredjedel af de antistof-positive patienter havde antistoffer med neutraliserende aktivitet *in vitro*. Patienter, som samtidig blev behandlet med immunosuppressiva (MTX), havde en lavere antistofudviklingshastighed end patienter, som ikke tog immunosuppressiva ved udgangspunktet. Antistofdannelsen var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma og nedsat effekt hos nogle patienter.

I 2 åbne langtidsstudier (op til 5 års eksponering) var den samlede procentdel af patienter, som havde detekterbare antistoffer mod Cimzia ved mindst en lejlighed, 13 % (8,4 % af det samlede antal patienter havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 4,7 % havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive, og som havde vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 9,1 %. Ligesom i de placebokontrollerede studier blev antistof-positivitet hos nogle patienter forbundet med nedsat effekt.

I henhold til en farmakodynamisk model baseret på fase III-studiedata vil ca. 15% af patienterne udvikle antistoffer i løbet af 6 måneder ved det anbefalede doseringsregime (200 mg hver 2. uge efter en startdosis) uden samtidig behandling med MTX. Dette antal falder med stigende doser af samtidig behandling med MTX. Disse data er i rimelig overensstemmelse med observerede data.

Psoriasisarthritis

Den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist ved mindst én lejlighed frem til uge 24, var 11,7% i det placebokontrollerede fase III-studie hos patienter med psoriasisarthritis. Antistofdannelse var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma.

I løbet af hele studiet (op til 4 års eksponering) var den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang, 17,3% (8,7% havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 8,7% havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive med en vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 11,5%.

Plaque psoriasis

I fase III placebo- og aktivt-kontrollerede studier var procentdelene af patienter, som var positive for antistoffer over for Cimzia ved mindst én lejlighed under behandlingen op til uge 48, på henholdsvis 8,3 % (22/265) og 19,2 % (54/281) for Cimzia 400 mg hver 2. uge og Cimzia 200 mg hver 2. uge. I CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var 60 patienter antistof-positive, 27 af disse patienter kunne evalueres for neutraliserende antistoffer og blev testet positive. De første forekomster af antistof-positivitet i den ikke-blindede behandlingsperiode blev observeret hos 2,8 % (19/668) af patienterne. Antistof-positivitet var associeret med nedsat lægemiddel-plasmakoncentration og hos nogle patienter med reduceret effekt.

Aksial spondyloarthritis

AS001

Den samlede procentdel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang frem til uge 24, var 4,4 % i det placebokontrollerede fase III-studie AS001 hos patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis subpopulationer). Antistofdannelse var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma.

I løbet af hele studiet (op til 192 uger) var den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang, 9,6 % (4,8 % havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 4,8 % havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive med en vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 6,8 %.

AS0006 og C-OPTIMISE

En mere følsom og lægemiddeltolerant analyse blev anvendt for første gang i AS0006-studiet (og senere også i C-OPTIMISE-studiet), hvilket medførte, at en større andel af prøver havde målbare antistoffer mod Cimzia og derfor var der en højere incidens af patienter, der blev klassificeret som antistofpositive. I AS0006 var den samlede incidens af patienter, som var antistofpositive over for Cimzia, 97 % (248/255 patienter) efter op til 52 ugers behandling. Kun de højeste titre var forbundet med reduceret plasmaniveau af Cimzia. Der blev imidlertid ikke observeret nogen effekt på virkningen. Der blev set lignende resultater relateret til antistoffer mod Cimzia i C-OPTIMISE.

Resultater fra C-OPTIMISE viste desuden, at en dosisreduktion til 200 mg Cimzia hver 4. uge ikke ændrede resultaterne for immunogenicitet.

Omkring 22 % (54/248) af patienterne i AS0006, som var anti-Cimzia antistofpositive på et hvilket som helst tidspunkt, havde antistoffer, der blev klassificeret som neutraliserende. Status for neutraliserende antistoffer blev ikke vurderet i C-OPTIMISE.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmakoncentrationer af certolizumab pegol var stort set proportionale med dosis. Farmakokinetik observeret hos patienter med reumatoid arthritis og psoriasis var tilsvarende den, som blev set hos raske personer.

Absorption

Efter subkutan administration, blev *peak*plasmakoncentration af certolizumab pegol opnået 54 til 171 timer efter injektion. Certolizumab pegol har en biotilgængelighed (F) på tilnærmelsesvis 80% (varierende mellem 76% til 88%) efter subkutan administrering, sammenlignet med intravenøs administrering.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen (V/F) blev estimeret til 8,01 liter i en farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med reumatoid arthritis og ved 4,71 l i en analyse af farmakokinetiske patienter med plaque psoriasis.

Biotransformation og elimination

Pegylering, den kovalente binding af PEGpolymerer til peptider, forsinker elimineringen af disse enheder fra cirkulationen på en række forskellige måder inklusive nedsat renal *clearance*, nedsat proteolyse og nedsat immunogenicitet. I overensstemmelse hermed er certolizumab pegol et antistof Fab' fragment konjugeret med PEG for at forlænge den terminale plasmaeliminationshalveringstid for Fab' til en værdi, som er sammenlignelig med det fuldstændige antistof. Den terminale eliminationsfasehalveringstid ($t_{1/2}$) var tilnærmelsesvis 14 dage for alle doser, som blev undersøgt.

Clearance efter subkutan dosering blev anslået til at være 21,0 ml/time i en farmakokinetisk populationsanalyse med reumatoid arthritis, med en interindividuel variation på 30,8% (CV) og en intraindividuel variation på 22,0%. Ved undersøgelse med brug af den tidligere ELISA-metode resulterede tilstedeværelsen af antistoffer mod certolizumab pegol i en tilnærmelsesvis tre gange forøgelse af *clearance*. Sammenlignet med en person som vejer 70 kg er *clearance* henholdsvis 29% lavere og 38% højere hos RApersoner som vejer 40 kg og 120 kg. *Clearance* efter subkutan dosering hos patienter med psoriasis var 14 ml/t med en variabilitet mellem forsøgspersoner på 22,2 % (CV).

Fab'fragmentet omfatter proteinstoffer og forventes at blive nedbrudt til peptider og aminosyrer ved proteolyse. Den dekonjugerede PEGkomponent elimineres hurtigt fra plasma og udskilles i ukendt omfang af nyrerne.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier for at bestemme virkningen af nedsat nyrefunktion på certolizumab pegols farmakokinetik eller dennes PEGfraktion. Dog viste farmakokinetiske populationsanalyser baseret på personer med let nedsat nyrefunktion ingen indvirkning på kreatininclearance. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at foreskrive en dosisanbefaling ved moderat og alvorlig nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken af PEGfraktionen af certolizumab pegol forventes at afhænge af nyrefunktionen, men er ikke blevet vurderet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til at vurdere virkningen på certolizumab pegols farmakokinetik ved nedsat leverfunktion.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke udført specifikke kliniske studier hos ældre patienter. Der blev dog ikke observeret nogen betydning af alder i en farmakokinetisk populationsanalyse hos ældre patienter med reumatoid arthritis, hvor 78 personer (13,2 % af populationen) var over 65 år eller ældre og den ældste person var 83 år. Der blev ikke observeret nogen alderseffekt i en populations-farmakokinetisk analyse af voksne patienter med plaque psoriasis.

Graviditet

I et klinisk forsøg modtog 21 kvinder Cimzia ved en vedligeholdelsesdosis på 200 mg eller 400 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge under graviditeten og i mindst 13 uger efter fødslen (se pkt. 4.6).

Baseret på farmakokinetiske populationsmodeller var den mediane, systemiske Cimzia-eksponering for de undersøgte dosisregimer estimeret til at være 22 % (AUC) og 36 % (C_{min}) lavere under graviditet (den største reduktion blev observeret i løbet af tredje trimester) i forhold til efter fødslen eller hos kvinder, som ikke var gravide. Selvom plasmakoncentrationer af certolizumab pegol var lavere i løbet af graviditet sammenlignet med efter fødsel, var de stadig inden for området for koncentrationer observeret hos voksne patienter med psoriasis, axSpA og reumatoid arthritis, som ikke var gravide.

Køn

Køn havde ingen effekt på certolizumab pegols farmakokinetik. Eftersom clearance aftager med faldende legemsvægt, kan kvinder generelt opnå en noget højere systemisk eksponering for certolizumab pegol.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På basis af de kliniske Fase II og Fase III data hos patienter med reumatoid arthritis blev der etableret et populationseksponerings-responsforhold mellem gennemsnitlig plasmakoncentration af certolizumab pegol i løbet af et doseringsinterval C_{avg} og effekt (ACR 20 respondentdefinition). Den typiske C_{avg} , som producerer halvdelen af den maksimale sandsynlighed for ACR-respons (EC50), var 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). På samme måde blev der, på basis af data fra kliniske Fase III studier hos patienter med psoriasis, etableret et populationseksponering-responsforhold mellem plasmakoncentration af certolizumab pegol og PASI med en EC90 på 11,1 µg/ml.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De pivotale nonkliniske sikkerhedsstudier blev udført i cynomolgus aben. I rotter og aber ved højere doser end der gives til mennesker, viste histopatologi cellulær vakuolation, som primært var til stede i makrofagerne, i nogle organer (lymfeknuder, injektionssted, milt, binyre, livmoder, cervix, plexus choroideus i hjernen og i epitelceller i plexus choroideus). Det er sandsynligt, at dette fund skyldes cellulært optag af PEG-andelen. *In vitro* funktionsstudier af humane vakuoliserede makrofager indikerede, at alle testede funktioner blev bevaret. Studier i rotter indikerede, at > 90 % af den indgivne PEG blev udskilt inden for 3 måneder efter en enkeltdosis, og at urinen var den vigtigste udskillelsesvej.

Certolizumab pegol krydsreagerer ikke med gnaverTNF. Der er derfor udført reproduktionstoksikologiske studier med et homologt reagens, som genkender rotteTNF. Værdien af denne dokumentation for evalueringen af risikoen for mennesker kan være begrænset. Der blev ikke set bivirkninger på mødres velbefindende eller kvindelig fertilitet, embryonale/føtale eller peri- og postnatale reproduktionsindekser hos rotter med et antirotteTNF α PEGyleret Fab' (cTN3 PF) efter vedvarende TNF α suppression. Hos hanrotter blev der observeret nedsat sædmodilitet og en tendens til nedsat spermtal.

Fordelingsstudier har påvist, at udskillelsen af cTN3 PF via placenta og mælk til henholdsvis fostrets og den nyfødtes kredsløb er ubetydelig. Certolizumab pegol binder ikke til den humane neonatale Fc-receptor (FcRn). Data fra en human model af placentaoverførsel i et lukket kredsløb *ex-vivo* tyder på lav eller ubetydelig overførsel til det føtale rum. Ydermere viste studier med FcRn-medieret transcytose i celler transficeret med human FcRn ubetydelig overførsel (se pkt. 4.6).

Der blev ikke set mutagene eller klastogene vikninger i prækliniske studier. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med certolizumab pegol.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.
Se også pkt. 6.4 vedrørende opbevaringstid for opbevaring ved rumtemperatur på op til maksimalt 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2° C - 8° C).
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
De fyldte penne kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** de fyldte penne **bruges eller kasseres**.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Én ml fyldt pen (AutoClicks) indeholder en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop (brombutylgummi) indeholdende 200 mg certolizumab pegol. Kanylebeskyttelsen er af styrenbutadiengummi, der indeholder et derivat af naturlig gummilatex (se pkt. 4.4).

Pakning a 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter, multipakning indeholdende 6 (3 pakninger a 2) fyldte penne og 6 (3 pakninger a 2) alkoholservietter, multipakning indeholdende 10 (5 pakninger a 2) fyldte penne og 10 (5 pakninger a 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Detaljeret vejledning til tilberedning og administrering af Cimzia i en fyldt pen er givet i indlægssedlen.
Dette lægemiddel er kun til engangsanvendelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/005
EU/1/09/544/006
EU/1/09/544/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. oktober 2009
Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i 1 ml.

Certolizumab pegol er et rekombinant, humaniseret antistof Fab'-fragment mod tumornekrosefaktor-alfa (TNF α), som er fremstillet ved ekspresion i *Escherichia coli* og konjugeret til polyethylenglycol (PEG).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning. Opløsningens pH er ca. 4,7.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Cimzia i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til:

- Behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive MTX har været utilstrækkelig. Cimzia kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller når fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.
- Behandling af svær, aktiv og progressiv RA hos voksne, som ikke tidligere er blevet behandlet med MTX eller andre DMARDs.

Det er vist, at Cimzia i kombination med MTX reducerer udviklingen af ledsader, målt ved røntgen, og forbedrer den fysiske funktion.

Aksial spondyloarthritis

Cimzia er indiceret til behandling af svær aksial spondyloarthritis (axSpA) hos voksne omfattende:

Ankyloserende spondylitis (AS) (også kaldet radiografisk aksial spondyloarthritis)

Voksne med svær, aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante overfor antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS (også kaldet non-radiografisk aksial spondyloarthritis)

Voksne med svær, aktiv aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, men med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller ved magnetisk resonans scanning (MR), og som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante overfor NSAID.

Psoriasisarthritis

Cimzia i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis hos voksne, hvor responsen på tidligere behandling med DMARDs har været utilstrækkelig.

Cimzia kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller når fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Plaque psoriasis

Cimzia er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

For detaljer vedrørende terapeutisk virkning, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og superviseres af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, for hvilke Cimzia er indiceret. Patienterne bør få udleveret det særlige patient-påmindelseskort.

Dosering

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, aksial spondylarthritis og plaque psoriasis

Støddosis

Den anbefalede startdosis til voksne patienter er 400 mg Cimzia (givet som 2 subkutane injektioner a 200 mg) ved uge 0, 2 og 4. Ved reumatoid arthritis og psoriasisarthritis bør behandling med MTX fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Vedligeholdelsesdosis

Reumatoid arthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med reumatoid arthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge. Når klinisk respons er bekræftet, kan en alternativ vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 4. uge overvejes. Behandling med MTX bør fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Aksial spondyloarthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med aksial spondyloarthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge. Efter mindst 1 års behandling med Cimzia kan en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge overvejes hos patienter med vedvarende remission (se pkt. 5.1).

Psoriasisarthritis

Efter startdosis er den anbefalede vedligeholdelsesdosis til voksne med psoriasisarthritis 200 mg Cimzia hver 2. uge. Når klinisk respons er bekræftet, kan en alternativ vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 4. uge overvejes. Behandling med MTX bør fortsættes under behandlingen med Cimzia, hvis det er hensigtsmæssigt.

Tilgængelige data for de ovennævnte indikationer indikerer, at der sædvanligvis opnås klinisk respons inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for de første 12 behandlingsuger.

Plaque psoriasis

Efter startdosen er vedligeholdelsesdosen af Cimzia til voksne patienter med plaque psoriasis 200 mg hver 2. uge. En dosis på 400 mg hver 2. uge kan overvejes hos patienter med utilstrækkeligt respons (se afsnit 5.1).

Tilgængelige data hos voksne med plaque psoriasis indikerer, at der sædvanligvis opnås klinisk respons inden for 16 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for de første 16 behandlingsuger. Visse patienter, som indledningsvist udviste delvis respons, kan efterfølgende blive bedre ved at fortsætte behandling i længere tid end 16 uger.

Glemt dosis

Patienter, som glemmer en dosis, bør rådgives i at injicere den næste Cimzia-dosis, så snart de husker det, og derefter fortsætte injektion af efterfølgende doser, som planlagt.

Specielle populationer

Pædiatrisk population (< 18 år)

Cimzias sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke fastlagt. Der er ingen tilgængelige data.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der kræves ingen dosisjustering. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen effekt af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Cimzia er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Administration

Hele indholdet (1 ml) i kassetten til dosisdispenser bør udelukkende administreres som subkutan injektion ved brug af den elektromekaniske anordning *ava*. Egnede injektionssteder inkluderer låret eller maven.

Cimzia injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser er til engangsanvendelse sammen med den elektromekaniske injektionsanordning, kaldet *ava*. Hvis lægen vurderer, det er hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere Cimzia ved brug af den elektromekaniske injektionsanordning, *ava*, sammen med kassetten til dosisdispenser til engangsanvendelse efter passende oplæring i injektionsteknik og med lægelig opfølgning efter behov. Lægen og patienten bør drøfte hvilken injektionsmetode, der er mest hensigtsmæssig.

Den første version af *ava*-injektionsanordningen tillader ikke administration af en vedligeholdelsesdosis på 400 mg hver 2. uge (plaque psoriasis) eller en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge (aksial spondyloarthritis); for patienter, som får disse vedligeholdelsesdoser, tilrådes lægen at anvende *ava Connect*-versionen af *ava*-injektionsanordningen eller andre metoder.

Administrationsvejledningen givet til sidst i indlægssedlen og i brugermanualen, som udleveres sammen med den elektromekaniske injektionsanordning *ava*, bør følges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis eller opportunistiske infektioner (se pkt 4.4).

Moderat til alvorligt hjertesvigt (NYHA funktionsklasse III/IV) (se pkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Patienterne bør undersøges nøje for tegn og symptomer på infektioner inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med Cimzia. Da eliminationen af certolizumab pegol kan tage op til 5 måneder, bør patienterne fortsat følges i denne periode (se pkt. 4.3).

Behandling med Cimzia må ikke initieres hos patienter med en aktiv infektion af klinisk betydning, inklusive kroniske eller lokale infektioner, før infektionen er under kontrol (se pkt. 4.3).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandlingen med Cimzia, bør følges tæt. Hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, bør behandlingen med Cimzia afbrydes, indtil infektionen er under kontrol. Lægen bør udvise forsigtighed, når brug af Cimzia overvejes til patienter med recidiverende eller opportunistiske infektioner eller med underliggende tilstande i anamnesen, som kan prædisponere patienten for infektioner, inklusive samtidig brug af immunsuppressive lægemidler.

Patienter med reumatoid arthritis vil ikke altid udvise typiske infektionssymptomer, inklusive feber, grundet deres sygdom og samtidig behandling med andre lægemidler. Derfor er tidlig påvisning af enhver infektion, især kliniske atypiske tegn på en alvorlig infektion, afgørende for at mindske forsinkelser af diagnosticering og initiering af behandling.

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis og tuberkulose (inklusive miliær, dissemineret og ekstrapulmonal sygdom) og andre opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, nocardia, candidiasis) er rapporteret hos patienter, som fik Cimzia. I nogle af disse tilfælde har udfaldet været letalt.

Tuberkulose

Før behandling med Cimzia initieres, skal alle patienter vurderes for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret anamnese for personer, som tidligere har haft tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med andre personer med aktiv tuberkulose og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Egnede screeningsundersøgelser, dvs. tuberkulintest og røntgen af thorax, bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførslen af disse undersøgelser noteres på patientens påmindelseskort. De ordinerende læger bør være opmærksomme på risikoen for falske negative resultater af tuberkulintesten, særligt hos patienter der er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose før eller under behandlingen, må behandling med Cimzia ikke påbegyndes, og igangværende behandling skal seponeres (se pkt. 4.3).

Hvis der er mistanke om inaktiv (latent) tuberkulose, bør en læge med erfaring i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle de situationer, som er beskrevet nedenfor, bør balancen mellem fordele og ulemper ved behandling med Cimzia tages meget nøje i betragtning.

Hvis latent tuberkulose diagnosticeres, skal egnet anti-tuberkulosebehandling i henhold til lokale vejledninger påbegyndes, før behandling med Cimzia initieres.

Anti-tuberkulose-behandling bør også tages i betragtning før opstart af behandling med Cimzia hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor det ikke kunne bekræftes, at behandlingen var tilstrækkelig, samt hos patienter, som har signifikante risikofaktorer for tuberkulose til trods for en negativ test for latent tuberkulose. Biologiske tests til tuberkulosescreening bør overvejes før opstart af behandling med Cimzia uden hensyn til BCG-vaccination, hvis der er potentiel latent tuberkuloseinfektion til stede.

På trods af tidligere eller samtidig profylaktisk behandling for tuberkulose er de forekommet tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter, som fik TNF-antagonister herunder Cimzia. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er aktiv tuberkulose reaktiveret under behandling med Cimzia.

Patienter bør informeres om, at de skal søge lægelig rådgivning, hvis der opstår tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, svækket almentilstand/vægttab, let feber, apati), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med Cimzia.

Reaktivering af Hepatitis B-virus (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist herunder certolizumab pegol, og som var kroniske bærere af dette virus (dvs. overfladeantigen-positive). I nogle tilfælde var udfaldet letalt.

Før behandling med Cimzia påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Patienter, som er bærere af HBV, og som har brug for behandling med Cimzia, skal overvåges nøje for sygdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen og i adskillige måneder efter, behandlingen er afsluttet. Der er ikke tilstrækkelige data om antiviral profylakse mod HBV-reaktivering hos patienter, der er HBV-bærere, i forbindelse med behandling med en TNF-antagonist. Cimzia bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

TNF-antagonisters potentielle rolle ved udviklingen af maligniteter er ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når behandling med TNF-antagonister overvejes til patienter med maligniteter i anamnesen, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, som udvikler maligniteter.

Baseret på den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes.

I kliniske studier med Cimzia og andre TNF-antagonister blev der rapporteret om flere tilfælde af lymfomer og andre maligniteter blandt de patienter, som fik TNF-antagonister, end hos kontrolpatienter, som fik placebo (se pkt. 4.8). Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af leukæmi hos patienter behandlet med en TNF-antagonist.

Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos patienter med reumatoid arthritis med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

Der er ikke udført kliniske studier med patienter, som har maligne sygdomme i anamnesen, eller hos patienter, som fortsætter behandlingen efter at have udviklet maligne sygdomme under behandling med Cimzia.

Hudcancer

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-antagonister, herunder certolizumab pegol (se pkt. 4.8). Regelmæssig undersøgelse af huden anbefales, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Pædiatrisk malignitet

Efter markedsføring er der rapporteret maligniteter, hvoraf nogle har været letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år; ≤ 18 år ved terapistart) behandlet med TNF-antagonister. Ca. halvdelen af tilfældene var lymfomer. De øvrige tilfælde repræsenterede en række forskellige maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der som regel er forbundet med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister kan ikke udelukkes.

Post-marketing er der rapporteret tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter behandlet med TNF-antagonister. Denne sjældne type af T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig. Hovedparten af de rapporterede tilfælde med TNF-antagonist forekom hos unge og unge voksne mænd med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Næsten alle disse patienter havde fået behandling med de immunsupprimerende lægemidler azathioprin og/eller 6-mercaptopurin.

samtidig med en TNF-antagonist ved eller før diagnosticering. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Cimzia, kan ikke udelukkes.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

I et eksplorativt klinisk studie, hvor brugen af en anden TNF-antagonist, infliximab, blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter hos patienter behandlet med infliximab end hos kontrolpatienter, hovedsageligt i lunger eller hoved og hals. Alle patienter havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når TNF-antagonister anvendes hos KOL-patienter samt hos patienter med en forøget risiko for maligniteter på grund af massiv rygning.

Kronisk hjerterefficiens

Cimzia er kontraindiceret ved moderat til alvorligt hjertesvigt (se pkt. 4.3). I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist, blev der observeret forværring af kronisk hjerterefficiens og forøget mortalitet som følge af kronisk hjerterefficiens. Tilfælde af forværret kronisk hjerterefficiens er også rapporteret hos patienter med reumatoid arthritis i behandling med Cimzia. Cimzia bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let hjertesvigt (NYHA funktionsklasse I/II). Behandling med Cimzia skal seponeres hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på kronisk hjerterefficiens.

Hæmatologiske reaktioner

Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancytopeni, inklusive aplastisk anæmi, ved behandling med TNF-antagonister. Der er rapporteret hæmatologiske bivirkninger, inklusive medicinsk signifikant cytopeni (f.eks. leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), ved behandling med Cimzia (se pkt. 4.8). Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de udvikler sygdomstegn/symptomer, der tyder på blod dyskrasi eller infektion (f.eks. vedvarende feber, øget tendens til blå mærker, blødning, bleghed), under behandling med Cimzia. Det bør overvejes, om behandlingen med Cimzia bør seponeres hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormaliteter.

Neurologiske lidelser

Brug af TNF-antagonister har i sjældne tilfælde været forbundet med nye kliniske symptomer eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyelinisationssygdomme, inklusive multipel sklerose. En omhyggelig vurdering af fordele/ulempes ved behandling med TNF-antagonister bør overvejes nøje, før behandling med Cimzia initieres hos patienter med forudsisterende eller nyligt indtrufne demyelinisationssygdomme. Sjældne tilfælde af neurologiske sygdomme, inklusive sygdom med krampeanfald, neuritis og perifer neuropati er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Cimzia.

Overfølsomhed

Sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret efter administration af Cimzia. Nogle af disse reaktioner opstod efter den første administrering af Cimzia. Hvis der opstår alvorlige reaktioner, skal administration af Cimzia omgående afbrydes og passende behandling iværksættes.

Der er begrænset dokumentation omhandlende brug af Cimzia hos patienter, som tidligere har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for en anden TNF-antagonist. Hos disse patienter skal der udvises forsigtighed.

Overfølsomhed over for latex

Kanylebeskyttelsen inden i den aftagelige kanylehætte på kassetten til dosisdispenser med Cimzia indeholder et naturligt gummilætex derivat (se pkt. 6.5). Kontakt med naturligt gummilætex kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex. Der er til dato ikke blevet fundet antigent latexprotein i den aftagelige kanylehætte til kassetten til dosisdispenser med Cimzia. En potentiel risiko for overfølsomhedsreaktioner kan imidlertid ikke fuldstændigt udelukkes hos personer, der er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

Eftersom tumornekrosefaktor (TNF) medierer betændelse og modulerer cellulært immunrespons, er der mulighed for, at TNF-antagonister, inklusive Cimzia, kan medføre immunsuppression, som kan påvirke værtens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter.

Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan medføre dannelse af antinukleære antistoffer (ANA) og i sjældne tilfælde i udvikling af et lupus-lignende syndrom (se pkt. 4.8). Indvirkningen på udvikling af autoimmune sygdomme ved langtidsbehandling med Cimzia er ikke kendt. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom efter behandling med Cimzia, skal behandlingen seponeres. Cimzia er ikke blevet særligt undersøgt hos patienter med lupus (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Patienter i behandling med Cimzia kan vaccineres undtagen med levende vacciner. Der foreligger ingen data for respons på levende vacciner eller for sekundær overførsel af infektion via levende vacciner hos patienter, som får Cimzia. Levende vacciner bør ikke administreres samtidig med Cimzia.

I et placebokontrolleret klinisk studie hos patienter med reumatoid arthritis blev der observeret samme antistofreaktion ved Cimzia- og placebo-behandling, når polysaccharid-pneumokokvaccine og influenzavaccine blev administreret samtidig med Cimzia. Patienter, der fik Cimzia og samtidig methotrexat, havde et lavere humoralt respons, sammenlignet med patienter, der kun fik Cimzia. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt.

Samtidig brug med andre biologiske lægemidler

Der er rapportet tilfælde af alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28 modulator) og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden nogen øget fordel sammenlignet med TNF-antagonist-behandling alene. Grundet bivirkningernes egenskaber, som er set ved kombinationsbehandling med en anden TNF-antagonist med enten abatacept eller anakinra, kan lignende toksicitet muligvis forekomme ved kombination af anakinra eller abatacept og andre TNF-antagonister. Derfor anbefales en kombination af certolizumab pegol og anakinra eller abatacept ikke (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed ved kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Cimzia. Certolizumab pegols halveringstid på 14 dage bør tages i betragtning, hvis der planlægges kirurgi. En patient, som behøver kirurgi under behandling med Cimzia, bør observeres nøje for infektioner, og der bør tages passende forholdsregler.

Analyse af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)

Der er påvist interferens med visse koagulationsanalyser hos patienter i behandling med Cimzia. Cimzia kan forårsage fejlagtigt forhøjede APTT-analyseresultater hos patienter uden koagulationsabnormaliteter. Denne virkning er blevet observeret med *PTT-Lupus Anticoagulant Test* (LA) og *Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time Automate Test* (STA-PTT) fra *Diagnostica Stago* samt *HemosIL APTT-SP Liquid Test* og *HemosIL Lyophilised Silica Test* fra *Instrumentation Laboratories*. Andre APTT-analyser kan muligvis også være påvirket. Der er ingen evidens for, at behandling med Cimzia kan påvirke koagulation *in vivo*. Når patienterne har fået Cimzia, skal abnorme koagulationsresultater fortolkes meget omhyggeligt. Der er ikke observeret interferens med analyser af trombintid (TT) eller protrombintid (PT).

Ældre patienter

I de kliniske studier var der en tydeligt højere forekomst af infektioner blandt personer ≥ 65 år sammenlignet med yngre personer, selvom erfaringen er begrænset. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter samt udvises særlig opmærksomhed i forhold til udvikling af infektioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at samtidig behandling med methotrexat, kortikosteroider, non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) og analgetika ikke havde indvirkning på certolizumab pegols farmakokinetik.

Kombination af certolizumab pegol og anakinra eller abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering af Cimzia og methotrexat havde ingen signifikant indvirkning på methotrexats farmakokinetik. Ved sammenligning af undersøgelser viste certolizumab pegols farmakokinetik sig at være lig dem, som tidligere var observeret hos raske individer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Brug af passende kontraception for kvinder i den fertile alder bør overvejes. For kvinder, som planlægger graviditet, bør det kliniske behov for vedvarende brug af Cimzia evalueres. Hvis det besluttet at fjerne Cimzia fra kroppen før undfangelsen, skal prævention fortsættes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia (se pkt. 5.2).

Graviditet

Data fra mennesker

Data fra anvendelse hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.500 graviditeter eksponeret for Cimzia i første trimester) fra prospektive rapporterede graviditeter med kendt graviditetsudfald indikerer ingen misdannelser eller føtal-/neonatal toksicitet. Der foregår vedvarende, løbende dataindsamling med indberetning af tilfælde til lægemiddelovervågning og et graviditetsregister.

I et graviditetsregister (OTIS-forsøget) var andelen af alvorlige fødselsdefekter hos levendefødte spædbørn 15/132 (11,4 %) hos kvinder behandlet med Cimzia som minimum i løbet af det første trimester, og 8/126 (6,3 %) hos kvinder med de samme indikerede sygdomme, som ikke var behandlet med Cimzia (relativ risiko 1,85; 95 % CI 0,74 til 4,60). En tilsvarende sammenhæng blev set, når kvinder behandlet med Cimzia blev sammenlignet med kvinder, som ikke havde en sygdom, der svarede til godkendte indikationer for Cimzia (andel 10/126 [7,9 %] og relativ risiko 1,65; 95 % CI 0,75 til 3,64). Der blev ikke identificeret et mønster for større eller mindre defekter. Der var ingen tydelige forskelle mellem gruppen behandlet med Cimzia og begge sammenligningsgrupper for spontan abort, alvorlige eller opportunistiske infektioner, hospitalsindlæggelser, bivirkninger ved vaccine hos børn, som blev fulgt i op til 5-års alderen. Der blev ikke rapporteret nogen dødfødsler eller svangerskabsafbrydelser i Cimzia-gruppen, mens der blev rapporteret 2 dødfødsler og 3 svangerskabsafbrydelser i gruppen, som ikke var eksponeret for sygdom. Fortolkningen af data kan være påvirket af forsøgets metodologiske begrænsninger, herunder lille prøvestørrelse og ikke-randomiseret design.

I et klinisk forsøg, der involverede 21 kvinder, som fik Cimzia i løbet af graviditet, var plasmakoncentrationer af certolizumab pegol inden for området for koncentrationer observeret hos voksne patienter, som ikke var gravide (se pkt. 5.2).

I et klinisk studie blev 16 kvinder behandlet med certolizumab pegol (200 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge) under graviditeten. Plasmakoncentrationerne af certolizumab pegol, som blev målt hos 14 spædbørn ved fødslen, var under kvantificeringsgrænsen i 13 prøver; én var på 0,042 µg/ml med en spædbarn/moder plasma-ratio på 0,09 % ved fødslen. Ved uge 4 og 8 var den målte koncentration under kvantificeringsgrænsen hos alle spædbørnene. Den kliniske signifikans af lave niveauer af certolizumab pegol hos spædbørn er ukendt. Det anbefales, at der ventes mindst 5 måneder efter moderens sidste Cimzia dosis under graviditeten, inden der administreres levende eller levende, svækkede vacciner (f.eks. BCG-vaccine), medmindre fordelene af vaccinationen klart opvejer den teoretiske risiko, der er forbundet med administrationen af levende eller levende, svækkede vacciner til spædbørnene.

Data fra dyr

Dyrestudier viste ikke evidens for nedsat fertilitet eller fosterskade ved brug af anti-rotte-TNF- α fra gnavere. Dog er disse dyrestudier ikke tilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet hos mennesker (se pkt. 5.3). På grund af hæmningen af TNF- α , kan administrering af Cimzia under graviditet påvirke det normale immunrespons hos den nyfødte.

Prækliniske studier antyder, at et homologt Fab-fragment af certolizumab pegol (ingen Fc-region) i lav eller ubetydelig grad overføres via placenta (se pkt. 5.3).

Cimzia kan anvendes under graviditeten, hvis det er klinisk nødvendigt. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Amning

Cimzia kan anvendes under amning.

I et klinisk studie med 17 ammende kvinder, som blev behandlet med Cimzia, blev der observeret minimal overførsel af certolizumab pegol fra plasma til modermælk. Procentdelen af den materielle dosis af certolizumab pegol, som når spædbarnet i løbet af en periode på 24 timer, blev estimeret til at være 0,04 % til 0,30 %. Da certolizumab pegol er et protein som nedbrydes i mave-tarm-kanalen efter oral administration, forventes den absolutte biotilgængelighed derudover at være meget lav hos et ammet spædbarn.

Fertilitet

Der er observeret påvirkning af sædens motilitet samt en tendens til nedsat antal sædceller hos hangnavere uden åbenlys påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

I et klinisk studie til bedømmelse af certolizumab pegols effekt på sædkvalitetsparametre blev 20 raske mandlige forsøgspersoner randomiseret til at få en enkelt subkutan dosis af 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I opfølgningsperioden på 14 uger blev der ikke set nogen effekt af certolizumab pegol på sædkvalitetsparametre sammenlignet med placebo.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (inklusive vertigo, synsforstyrrelser og træthed) kan forekomme efter administrering af Cimzia (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Reumatoid arthritis

Cimzia blev undersøgt i op til 92 måneder hos 4.049 patienter med reumatoid arthritis i kontrollerede og åbne studier.

I placebokontrollerede studier havde patienter, som fik Cimzia, ca. fire gange længere eksponeringsvarighed end placebogruppen. Denne forskel i eksponering skyldes primært, at patienter, som fik placebo, havde større tendens til at trække sig fra studierne før tid. Endvidere blev patienter, som ikke responderede på behandlingen i uge 16 i studie RA-I og RA-II, obligatorisk trukket ud af studierne, og af disse patienter havde størstedelen fået placebo.

Andelen af patienter, som stoppede behandlingen under de kontrollerede studier på grund af bivirkninger, var 4,4% for patienter som fik Cimzia, og 2,7% for patienter som fik placebo.

De hyppigste bivirkninger tilhørte systemorganklasserne "Infektioner og parasitære sygdomme", rapporteret hos 14,4% af patienterne, som fik Cimzia, og hos 8,0% af patienterne, som fik placebo,

”Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet”, rapporteret hos 8,8% af patienterne, som fik Cimzia, og 7,4% af patienterne, som fik placebo, samt ”Hud og subkutane væv”, rapporteret hos 7,0% af patienterne, som fik Cimzia, og 2,4% af patienterne, som fik placebo.

Aksial spondyloarthritis

Cimzia blev indledningsvist undersøgt i op til 4 år hos 325 patienter med aktiv aksial spondyloarthritis (inklusive ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis) i det kliniske studie AS001, hvilket omfatter en 24-ugers placebokontrolleret fase efterfulgt af 24 uger med blindede doser, og en 156-ugers ublind (open label) behandlingsperiode. Cimzia blev efterfølgende undersøgt hos 317 patienter med non-radiografisk aksial spondyloarthritis i et placebokontrolleret studie i 52 uger (AS0006). Cimzia blev også undersøgt hos patienter med aksial spondyloarthritis (inklusive ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis) i et klinisk studie, der varede op til 96 uger, hvilket omfattede en 48-ugers ublind (open label) indkøringsfase (N=736) efterfulgt af en 48-ugers placebokontrolleret fase (N=313) for patienter i vedvarende remission (C-OPTIMISE). Cimzia blev også undersøgt i et 96-ugers åbent studie med 89 axSpA-patienter med dokumenteret opblussen af anterior uveitis i anamnesen. I alle 4 studier svarede sikkerhedsprofilen hos disse patienter til sikkerhedsprofilen hos patienter med reumatoid arthritis samt tidligere erfaringer med Cimzia.

Psoriasisarthritis

Cimzia blev undersøgt i op til 4 år hos 409 patienter med psoriasisarthritis i det kliniske studie PsA001, hvilket omfatter en 24-ugers placebokontrolleret fase efterfulgt af 24 uger med blindede doser, og en 168-ugers ublind (open label) behandlingsperiode. Sikkerhedsprofilen hos patienter med psoriasisarthritis, som blev behandlet med Cimzia, svarede til sikkerhedsprofilen hos patienter med reumatoid arthritis samt tidligere erfaringer med Cimzia.

Plaque psoriasis

Cimzia blev undersøgt hos 1.112 patienter med psoriasis i kontrollerede og ikke-blindede studier i op til 3 år. I fase 3-programmet blev den indledende periode og vedligeholdelsesperioden efterfulgt af en 96-ugers ikke-blindet behandlingsperiode (se pkt. 5.1). Den langsigtede sikkerhedsprofil for Cimzia 400 mg hver 2. uge og Cimzia 200 mg hver 2. uge var generelt sammenlignelig og i overensstemmelse med tidligere erfaringer med Cimzia.

I kontrollerede kliniske studier til og med uge 16 var andelen af patienter med alvorlige bivirkninger 3,5 % for Cimzia og 3,7 % for placebo.

Andelen af patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger i de kontrollerede kliniske studier, var 1,5 % for patienter, der blev behandlet med Cimzia, og 1,4 % for patienter, der blev behandlet med placebo.

De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret til og med uge 16, hørte til systemorganklasserne ”Infektioner og parasitære sygdomme”, der blev rapporteret for 6,1 % af patienter på Cimzia, og 7 % af patienter på placebo, Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, rapporteret for 4,1 % af patienter på Cimzia og 2,3 % af patienter på placebo, samt Hud og subkutane væv, rapporteret for 3,5 % af patienter på Cimzia og 2,8 % af patienter på placebo.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger primært på basis af erfaringer fra placebokontrollerede kliniske studier og tilfælde efter markedsføring, og som i det mindste muligvis er relateret til Cimzia, er opført efter frekvens og systemorganklasser i tabel 1 nedenfor. Frekvensgrupperne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er opført efter aftagende alvorlighedsgrad inden for hver frekvensgruppe.

Tabel 1 Bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	bakterielle infektioner (inklusive absces), virale infektioner (inklusive herpes zoster, papillomavirus, influenza)
	Ikke almindelig	sepsis (inklusive multiorgansvigt, septisk shock), tuberkulose (inklusive miliær, dissemineret og ekstrapulmonal sygdom), svampeinfektioner (inklusive opportunistiske)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	maligniteter i blod- og lymfesystemet (inklusive lymfomer og leukæmi), faste organ tumorer, non-melanom hudcancer, præmaligne læsioner (inklusive oral leukoplaki, melanocytisk nævus), benigne tumorer og cyster (inklusive hudpapillom)
	Sjælden	gastrointestinale tumorer, melanomer
	Ikke kendt	Merkelcellekarcinom*, Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem	Almindelig	eosinofile sygdomme, leukopeni (inklusive neutropeni, lymfopeni)
	Ikke almindelig	anæmi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytose
	Sjælden	pancytopeni, splenomegali, erythrocytose, morfologiske forandringer i de hvide blodlegemer
Immunsystemet	Ikke almindelig	vaskulitis, lupus erythematosus, lægemiddeloverfølsomhed (inklusive anafylaktisk shock), allergiske lidelser, autoantistof positiv
	Sjælden	angioødem, sarkoidose, serumsyge, panniculitis (inklusive erythema nodosum), forværede symptomer på dermatomyositis**
Det endokrine system	Sjælden	thyreoideasygdomme
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	elektrolytforstyrrelser, dyslipidæmi, appetitforstyrrelser, vægtændring
	Sjælden	hæmosiderose
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	angst og humørsvingninger (inklusive associerede symptomer)
	Sjælden	selvmordsforsøg, delirium, mentalforstyrrelser
Nervesystemet	Almindelig	hovedpine (inklusive migræne), sensoriske abnormaliteter
	Ikke almindelig	perifere neuropatier, svimmelhed, tremor
	Sjælden	kramper, inflammation i kranienerverne, påvirket koordination eller balance
	Ikke kendt	multipel sclerose*, Guillain-Barré syndrom*
Øjne	Ikke almindelig	synsforstyrrelser (inklusive nedsat syn), inflammation i øje eller øjenlåg, lakrimationsforstyrrelser
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	kardiomyopati (inklusive hjertesvigt), iskæmisk koronararteriesygdom, arytmier (inklusive atrieflimmer), palpitationer
	Sjælden	pericarditis, atrioventrikulært blok

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Vaskulære sygdomme	Almindelig	hypertension
	Ikke almindelig	blødning (hvilket som helst sted), hyperkoagulation (inklusive tromboflebit, lungeemboli), synkope, ødem (inklusive perifert, faciale), ekkymoser (inklusive hæmatomer, petekkier)
	Sjælden	cerebrovaskulær hændelse, arteriosklerose, Raynauds syndrom, livedo retikularis, telangiectasia
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	astma og lignende symptomer, pleural effusion og symptomer, kongestion og inflammation i luftvejene, hoste
	Sjælden	interstitiel lungesygdom, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	ascites, gastrointestinal ulceration og perforering, inflammation i mave-tarm-kanalen (hvilket som helst sted), stomatitis, dyspepsi, abdominal distension, orofaryngeal tørhed
	Sjælden	odynophagi, hypermotilitet
Lever og galdeveje	Almindelig	hepatitis (inklusive forhøjet leverenzym)
	Ikke almindelig	hepatopati (inklusive cirrhose), kolestase, øget indhold af bilirubin i blodet
	Sjælden	cholelithiasis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	alopeci, nyopstået eller forværring af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) og lignende tilstande, dermatitis og eksem, lidelser i svedkirtlerne, sår på huden, fotosensitivitet, akne, misfarvning af huden, tør hud, lidelser i negle og neglelejet
	Sjælden	hudeksfoliation og afskalning, bulløse tilstande, forandringer i hårstrukturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erythema multiforme**, lichenoid reaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	muskellidelser, forhøjet indhold af kreatininfosfokinase i blodet
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	nedsat nyrefunktion, blod i urinen, blære- og urinvejsymptomer
	Sjælden	nefropati (inklusive nefritis)
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	forstyrrelser i menstruationscyklus og livmoderblødning (inklusive amenorré), brystlidelser
	Sjælden	seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	pyreksi, smerter (hvilket som helst sted), asteni, pruritus (hvilket som helst sted), reaktioner på injektionsstedet
	Ikke almindelig	kuldegysninger, influenzalignende sygdom, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
	Sjælden	fistel (et hvilket som helst sted)
Undersøgelser	Ikke almindelig	forhøjet indhold af alkalisk fosfatase, forlænget koagulationstid
	Sjælden	forhøjet indhold af urinsyre i blodet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	skader på huden, nedsat sårheling

*Disse hændelser er relateret til gruppen af TNF-antagonister, men tilfælde med certolizumab pegol er ikke kendt.

**Disse hændelser er relateret til gruppen af TNF-antagonister.

De supplerende, følgende ikke almindelige bivirkninger er blevet observeret med Cimzia ved andre indikationer: gastrointestinale stenoser og obstruktioner, generel forværring af det fysiske helbred, spontan abort og azoospermi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Incidensraten af nye infektionstilfælde i placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis var 1,03 pr. patientår for alle patienter, som fik Cimzia, og 0,92 pr. patientår for alle patienter, som fik placebo. Infektionerne bestod primært af infektioner i de øvre luftveje, urinvejsinfektioner, infektioner i de nedre luftveje og virale herpesinfektioner (se pkt. 4.3 og 4.4).

I de placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis var der flere nye tilfælde af alvorlige infektioner i behandlingsgruppen som fik Cimzia (0,07 pr. patientår; alle doser) end med placebo (0,02 pr. patientår). De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni og tuberkulose. Alvorlige infektioner inkluderede også invasive opportunistiske infektioner (f.eks. pneumocytose, candida esophagitis, nocardia og dissemineret herpes zoster). Der er ikke evidens for en forøget infektionsrisiko ved vedvarende eksponering over tid (se pkt. 4.4).

Incidensraten af nye tilfælde med infektioner i placebokontrollerede kliniske studier med psoriasis var 1,37 pr. patient-år for alle Cimzia-behandlede patienter og 1,59 pr. patient-år for alle placebo-behandlede patienter. Infektionerne bestod primært af infektioner i de øvre luftveje og virusinfektioner (herunder herpes-infektioner). Forekomst af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patient-år for Cimzia-behandlede patienter. Der blev ikke rapporteret alvorlige infektioner for placebo-behandlede patienter. Der er ingen evidens for en øget risiko for infektioner med fortsat eksponering over tid.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I Cimzia RA kliniske studier, hvor i alt 4.049 patienter blev behandlet, svarende til 9.277 patientår, blev der, med undtagelse af non-melanomer i huden, observeret 121 maligniteter, inklusive 5 tilfælde af lymfomer. I kliniske studier med Cimzia ved reumatoid arthritis forekom tilfælde af lymfomer med en incidensrate på 0,05 pr. 100 patientår og melanomer med en incidensrate på 0,08 pr. 100 patientår (se pkt. 4.4). Der blev også observeret et tilfælde af lymfom i det kliniske fase III-studie med psoriasisarthritis.

Bortset fra ikke-melanom hudkræft, blev der observeret 11 maligniteter, herunder 1 tilfælde af lymfom, i de kliniske studier med Cimzia-psoriasis, hvor i alt 1112 patienter blev behandlet, repræsenterende 2300 patient-år.

Autoimmunitet

I de pivotale studier med reumatoid arthritis for personer som var ANA-negative ved *baseline* udviklede 16,7% af dem, som blev behandlet med Cimzia, positive ANA-titer sammenlignet med 12% af personerne i placebogruppen. For personer, som var negative i forhold til anti-dsDNA antistof ved *baseline*, udviklede 2,2% af dem, som blev behandlet med Cimzia positive anti-dsDNA antistof-titer sammenlignet med 1,0% af personerne i placebogruppen. I både placebokontrollerede og åbne kliniske opfølgingsstudier af reumatoid arthritis blev lupuslignende syndrom kun sjældent observeret. Der har været rapporter om tilfælde af andre immunmedierede tilstande; årsagssammenhængen med Cimzia er ikke kendt. Indvirkningen på udviklingen af autoimmune sygdomme ved langtidsbehandling med Cimzia er ikke kendt.

Reaktioner på injektionsstedet

I de placebokontrollerede kliniske studier med reumatoid arthritis udviklede 5,8% af patienterne, som blev behandlet med Cimzia, reaktioner på injektionsstedet, såsom erytem, kløe, hæmatomer, smerter, hævelse eller blåfarvning, sammenlignet med 4,8% af patienterne, som fik placebo. Der blev observeret smerter på injektionsstedet hos 1,5% af patienterne, som blev behandlet med Cimzia, men ingen tilfælde medførte seponering.

Forhøjet indhold af kreatininfosfokinase

Frekvensen af forhøjet indhold af kreatininfosfokinase (CPK) var generelt højere hos patienter med axSpA sammenlignet med patienter med RA. Frekvensen var højere både hos patienter, der blev behandlet med placebo (henholdsvis 2,8% hos patienter med axSpA vs. 0,4% hos patienter med RA), og hos patienter, som blev behandlet med Cimzia (henholdsvis 4,7% hos patienter med axSpA vs. 0,8% hos patienter med RA). CPK-stigningerne i axSpA-studiet var for det meste mindre til moderate og forbigående, og den klinisk betydning er ukendt. Ingen tilfælde førte til seponering.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænset toksicitet under de kliniske studier. Der er indgivet gentagne doser på op til 800 mg ved subkutan administration og 20 mg/kg ved intravenøs administration. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienter overvåges nøje med henblik på bivirkninger eller påvirkninger, og at passende symptomatisk behandling indledes omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α)-hæmmere, ATC-kode: L04AB05

Virkningsmekanisme

Cimzia har høj affinitet til human TNF- α og binder med en dissociationskonstant (KD) på 90 pM. TNF- α er et vigtigt pro-inflammatorisk cytokin med en central rolle i inflammatoriske processer. Cimzia neutraliserer selektivt TNF- α (IC₉₀ på 4 ng/ml til inhibering af human TNF- α i *in vitro* L929 murine fibrosarcom-cytotoksicitetsanalyse) men neutraliserer ikke lymfotoksin- α (TNF- β).

Det er vist, at Cimzia neutraliserer membranrelateret og opløselig human TNF- α på dosisafhængig vis. Inkubation af monocytter med Cimzia resulterede i en dosisafhængig hæmning af lipopolysakkarid (LPS)-induceret TNF- α og IL-1 β produktion i humane monocytter.

Cimzia indeholder ikke en krystalliserbar-fragment (Fc)-region, som normalt er til stede i et komplet antistof, og som derfor ikke binder komplement eller forårsager antistofafhængig celledødelighed *in vitro*. Det inducerer ikke apoptose *in vitro* i humane perifere blodderiverede monocytter eller lymfocytter eller neutrophil degranulation.

Klinisk virkning

Reumatoid arthritis

Cimzias virkning og sikkerhed er vurderet i 2 randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde, kliniske studier, RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID 2), hos patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid arthritis, som er diagnosticeret i henhold til *American College of Rheumatology* (ACR)-kriterier. Patienterne havde hver ≥ 9 hævede eller ømme led og havde aktiv RA i mindst 6 måneder før *baseline*. Cimzia blev administreret subkutant i kombination med MTX i minimum 6 måneder med stabile doser på mindst 10 mg ugentlig i 2 måneder i begge studier. Der er ingen erfaring med Cimzia i kombination med DMARDs udover MTX.

Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt klinisk studie (C-EARLY) hos voksne patienter med aktiv RA, der ikke havde fået DMARD tidligere. I C-EARLY-studiet var patienterne ≥ 18 år, havde ≥ 4 hævede og ømme led og skulle være diagnosticeret med moderat til svær aktiv og progressiv RA inden for det seneste år (defineret i henhold til 2010 ACR/*European League Against Rheumatism* (EULAR) klassifikationskriterier). Ved *baseline* var det gennemsnitligt 2,9 måneder siden, patienterne var blevet diagnosticeret, og de havde ikke fået DMARD (inklusive MTX) tidligere. I både placebo- og Cimzia-armen blev MTX initieret ved uge 0 (10 mg/uge), optitreret til den maksimalt tolererede dosis ved uge 8 (minimum 15 mg/uge, maksimalt tilladt 25 mg/uge) og opretholdt under hele studiet (gennemsnitlig MTX-dosis efter uge 8 var 22,3 mg/uge og 21,1 mg/uge for placebo- henholdsvis Cimzia-armen).

Tabel 2 **Beskrivelse af klinisk studie**

Studienum-mer	Patient antal	Aktivt doseringsregime	Studiets formål
RA-I (52 uger)	982	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg eller 400 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturel skade. Andre primære effektmål: ACR 20 i uge 24 og ændring fra udgangsniveau i mTSS i uge 52
RA-II (24 uger)	619	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg eller 400 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturelle skader. Primære effektmål: ACR 20 i uge 24.
C-EARLY (til 52 uger)	879	400 mg (uge 0,2,4) med MTX 200 mg hver 2. uge med MTX	Evalueret af behandling på objektive fund og symptomer samt hæmning af strukturelle skader hos patienter, der ikke har fået DMARD tidligere. Primært effektmål: andel af personer i vedvarende remission* i uge 52

mTSS: *modified Total Sharp Score*

*Vedvarende remission ved uge 52 er defineret som DAS28[ESR] $< 2,6$ både ved uge 40 og ved uge 52.

Fund og symptomer

Resultaterne af de kliniske studier RA-I og RA-II er vist i Tabel 3. Statistisk signifikant højere ACR20-respons og ACR50-respons blev nået efter hhv. Uge 1 og Uge 2 i begge kliniske studier sammenlignet med placebo. Effekten blev opretholdt i 52 uger (RA-I) og 24 (RA-II). Af de 783 patienter, som i begyndelsen blev randomiseret til aktiv behandling i RA-I, gennemførte 508 de 52 ugers placebokontrolleret behandling og gik ind i det ublindede (*open label*) forlængelsesstudie. Af disse gennemførte 427 de 2 års åbne opfølgingsstudier og havde således total eksponering over for Cimzia i 148 uger i alt. Den observerede ACR20-responsfrekvens var på dette tidspunkt 91%. Reduktionen (RA-I) i DAS28 (ESR) fra *baseline* var også signifikant større ($p < 0,001$) i uge 52 (RA-I) og uge 24 (RA-II) sammenlignet med placebo og blev fastholdt i 2 år i det åbne forlængelsesstudie til RA-I.

Tabel 3 ACR-respons i kliniske studier RA-I og RA-II

	Studie RA-I Methotrexat kombination (24 og 52 uger)		Studie RA-II Methotrexat kombination (24 uger)	
Respons	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge N=246
ACR20				
Uge 24	14%	59%**	9%	57%**
Uge 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR50				
Uge 24	8%	37%**	3%	33%**
Uge 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR70				
Uge 24	3%	21%**	1%	16%*
Uge 52	4%	21%**	N/A	N/A
Overordnet klinisk respons ^a .	1%	13%**		

Cimzia vs. placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,0012$

^a. Overordnet klinisk respons er defineret som opnåelse af ACR70-respons ved hver vurdering over en sammenhængende 6-måneders periode

Wald p-værdier er angivet ved sammenligningen af behandlingerne under anvendelsen af logistisk regression indeholdende med behandling og region som faktorer.

Procentrespons er baseret på antallet af deltagere, der bidrager (n) til dette effektmål og tidspunkt, hvilket kan være forskelligt fra N

C-EARLY-studiet mødte dets primære og vigtigste sekundære endepunkter. De vigtigste resultater fra studiet er vist i tabel 4.

Tabel 4 C-EARLY-studiet: Procentdel af patienter i vedvarende remission og med vedvarende lav sygdomsaktivitet ved uge 52

Respons	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Vedvarende remission* (DAS28(ESR) <2,6 både ved uge 40 og uge 52)	15,0 %	28,9%**
Vedvarende lav sygdomsaktivitet (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ både ved uge 40 og uge 52)	28,6 %	43,8%**

*Primært endepunkt i C-EARLY-studiet (til uge 52)

Komplet analysesæt, manglende værdier tillægges status som ikke-responsent.

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

p-værdi blev estimeret ud fra en logistisk regressionsmodel med behandling, region og tiden siden diagnosticering af RA ved *baseline* (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder) som faktorer

Patienterne i Cimzia+MTX-gruppen havde større reduktion fra *baseline* i DAS28(ESR) sammenlignet med placebo+MTX-gruppen, hvilket blev observeret så tidligt som fra uge 2 og fortsatte til og med uge 52 ($p < 0,001$ ved hvert besøg). Vurdering af remission (DAS28(ESR) $< 2,6$), lav sygdomsaktivitet (DAS28(ESR) $\leq 3,2$) samt ACR50 og ACR70 ved besøg viste, at Cimzia+MTX-behandlingen førte til hurtigere og bedre respons end placebo+MTX-behandling. Disse resultater blev opretholdt over 52 behandlingsuger hos patienter, der ikke havde fået DMARDs tidligere.

Radiografisk respons

I RA-I blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer mTSS og dennes komponenter, erosionsscore og score for ledspalteforsnævring (JSN) i uge 52 sammenlignet med udgangsniveauet. Cimzia-patienter viste signifikant mindre radiografisk progression end patienter, som fik placebo i uge 24 og uge 25 (se Tabel 5). I placebogruppen oplevede 52% af patienterne ikke radiografisk progression (mTSS $\leq$ 0,0) i uge 52 sammenlignet med 69% i behandlingsgruppen, som fik 200 mg Cimzia.

Tabel 5 Ændringer over 12 måneder i RA-I

	Placebo + MTX N=199 Gennemsnitlig (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Gennemsnitlig (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Gennemsnitlig forskel
mTSS			
Uge 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosionscore			
Uge 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN-score			
Uge 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-værdier var $< 0,001$ for både mTSS og erosion score og $\leq 0,01$ for JSN-score. En ANCOVA blev tilpasset den rangordnede ændring fra *baseline* for hver parameter, med region og behandling som faktorer og udgangsværdi rangorden som kovariat.

Af de 783 patienter, som i begyndelsen blev randomiseret til aktiv behandling i RA-I, gennemførte 508 52 ugers placebokontrolleret behandling og gik ind i det åbne forlængelsesstudie. Vedvarende progressionshæmning af strukturel ødelæggelse blev set i en undergruppe med 449 af disse patienter, som gennemførte mindst 2 års behandling med Cimzia (RA-I og åbent forlængelsesstudie) og havde evaluerbare data ved det 2-årige tidspunkt.

I C-EARLY hæmmede Cimzia+MTX radiografisk progression sammenlignet med placebo+MTX ved uge 52 (se tabel 6). I placebo+MTX-gruppen oplevede 49,7% af patienterne ikke radiografisk progression (ændring i mTSS $\leq$ 0,5) ved uge 52 sammenlignet med 70,3% i Cimzia+MTX-gruppen ($p < 0,001$).

Tabel 6 Radiografisk ændring ved uge 52 i C-EARLY-studiet

	Placebo + MTX N= 163 Gennemsnit (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Gennemsnit (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Forskel*
mTSS			
Uge 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
Erosionscore			
Uge 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
JSN-score			
Uge 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Radiografisk sæt med lineær ekstrapolation.

* Hodges-Lehmann punktestimat af skift og 95% asymptotisk (Moses) konfidensinterval.

**Cimzia+MTX vs. placebo+MTX, $p < 0,001$. P-værdi blev estimeret ud fra en rangordnet ANCOVA-model med behandling, region, tiden siden diagnosticering af RA ved *baseline* (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder) som faktorer og *baseline*-rangorden som kovariat.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I RA-I og RA-II rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, som vurderet ved *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) og ved træthed (fatigue), som rapporteret af *Fatigue Assessment Scale* (FAS), fra uge 1 frem til slutningen af studierne sammenlignet med placebo. I begge kliniske studier, rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikant større forbedring i SF-36 *Physical and Mental Component Summaries* og scores for alle områder. Forbedringen af den fysiske formåen og HRQol blev opretholdt over den 2-årige åbne forlængelse til RA-I. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede statistisk signifikante forbedringer i *Work Productivity Survey* sammenlignet med placebo.

I C-EARLY rapporterede patienter behandlet med Cimzia+MTX signifikante forbedringer i smerter ved uge 52, vurderet ved *Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP)* - 48,5 vs. - 44,0 (gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode) ($p < 0,05$), sammenlignet med patienter, som fik placebo+MTX.

Det kliniske studie DoseFlex

Sikkerheden og virkningen af 2 doseringsregimer af Cimzia (200 mg hver 2. uge og 400 mg hver 4. uge) vs. placebo blev undersøgt i et 18-ugers åbent indkøringsstudie og et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie hos voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis, diagnosticeret i henhold til ACR-kriterierne, som ikke har responderet tilstrækkeligt på MTX.

Patienterne fik en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge i den første åbne fase. Respondenterne (opnået ACR20) ved uge 16 blev ved uge 18 randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge, 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo i kombination med MTX i yderligere 16 uger (total studievarighed 34 uger). Disse 3 grupper var velafbalancerede i forhold til klinisk respons efter den aktive indkøringsperiode (ACR20: 83-84% ved uge 18).

Det primære endepunkt i studiet var ACR20-responsraten ved uge 34. Resultaterne ved uge 34 er vist i tabel 7. Begge Cimzia-regimer viste vedvarende klinisk respons og var statistisk signifikante sammenlignet med placebo ved uge 34. ACR20-endepunktet blev nået for både 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge.

Tabel 7 ACR-respons i det kliniske studie DoseFlex ved uge 34

Behandlingsregime uge 0 til 16	Cimzia 400 mg + MTX ved uge 0, 2 and 4, efterfulgt af Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge		
Randomiseret, dobbeltblindt behandlingsregime uge 18-34	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX hver 2. uge	Cimzia 400 mg + MTX hver 4. uge
	N=69	N=70	N=69
ACR20 p-værdi*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR50 p-værdi*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR70 p-værdi*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Ikke relevant

*Wald p-værdier for sammenligning af Cimzia 200 mg vs. placebo og Cimzia 400 mg vs. placebo er estimeret ud fra en logistisk regressionsmodel med behandling som faktor.

Aksial spondyloarthritis (non-radiografisk aksial spondyloarthritis og ankyloserende spondylitis subpopulationer)

AS001

Cimzias sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie (AS001) hos 325 patienter ≥ 18 år med aktiv aksial spondyloarthritis med debut i voksenalderen og af mindst 3 måneders varighed, som defineret af *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) klassifikationskriterier for aksial spondyloarthritis. Den samlede population med aksial spondyloarthritis omfattede subpopulationer med og uden [non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)] radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS) (også kaldet radiografisk aksial spondyloarthritis). Patienterne havde aktiv sygdom defineret som *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 , spinal smerter ≥ 4 på en numerisk rangskala (NRS) fra 0 til 10 og forhøjet CRP eller sacroiliitis påvist ved magnetisk resonans scanning (MR). Patienterne skulle have været intolerante overfor eller ikke have responderet tilstrækkeligt på mindst et NSAID. I alt var 16% af patienterne tidligere blevet eksponeret for TNF-antagonister. Patienterne blev behandlet med en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 (i begge behandlingsarme) eller placebo efterfulgt af enten 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo. 87,7% af patienter fik samtidig NSAID. Det primære effektendepunkt var ASAS20-responsrate ved uge 12. Den 24-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede behandlingsperiode i studiet blev efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode med blindede doser, og en 156-ugers ublindt (*open label*) behandlingsperiode. Studiets maksimale varighed var 204 uger. Alle patienter fik Cimzia både i perioden med blindede doser og i den ublindede (*open label*) opfølgingsperiode. I alt 199 patienter (61,2% af de randomiserede patienter) gennemførte studiets 204 uger.

Vigtige effektresultater

I det kliniske studie AS001 opnåede 58% af patienterne, som fik 200 mg Cimzia hver 2. uge, og 64% af patienterne, som fik 400 mg Cimzia hver 4. uge, ASAS20-respons sammenlignet med 38% af patienterne, som fik placebo ($p < 0,01$). I den totale population var procentdelen af ASAS20-responsender klinisk relevant og signifikant højere i de grupper, som fik 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge, sammenlignet med placebo-gruppen ved hvert besøg fra uge 1 til uge 24 ($p \leq 0,001$ ved hvert besøg). Ved uge 12 og uge 24 var procentdelen af patienter med ASAS40-respons højere i de grupper, som fik Cimzia, sammenlignet med placebo.

Der blev opnået samme resultater i subpopulationen med ankyloserende spondylitis og i subpopulationen med non-radiografisk aksial spondyloarthritis. ASAS20-respons var statistisk signifikant forskelligt fra placebo efter uge 12 hos kvinder.

Forbedringer i ASAS 5/6 Partiel remission og BASDAI-50 var statistisk signifikante ved uge 12 og uge 24 og blev opretholdt frem til uge 48 i den samlede population samt i subpopulationerne. Vigtige effektresultater fra det kliniske studie AS001 er vist i tabel 8.

Der blev opretholdt forbedringer af alle effektresultater anført ovenfor til og med uge 204 blandt de tilbageværende patienter i studiet, både i den samlede population samt i subpopulationerne.

Tabel 8 **Vigtige effektresultater i det kliniske studie AS001 (procentdel af patienter)**

Parametre	Ankyloserende spondylitis		Non-radiografisk aksial spondyloarthritis		Aksial spondyloarthritis Total population	
	Placebo N=57	Cimzia alle doseringsregimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alle doseringsregimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alle doseringsregimer ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Uge 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Uge 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Uge 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Uge 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Uge 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Uge 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Partiel remission^(c,d)						
Uge 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Uge 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI-50^(c,d)						
Uge 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Uge 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia alle doseringsregimer = data fra Cimzia 200 mg administreret hver 2. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4 og fra Cimzia 400 mg administreret hver 4. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(b) Resultater fra det randomiserede sæt

^(c) Wald p-værdier er angivet for sammenligning af behandlingerne under anvendelse af logistisk regression med behandling og region som faktorer.

^(d) Komplet analysesæt

NA = Ikke tilgængelig

*p ≤ 0,05, Cimzia vs. placebo

**p < 0,001, Cimzia vs. placebo

Spinal mobilitet

Den spinale mobilitet blev vurderet i den dobbeltblinde, placebokontrollerede periode ved brug af BASMI ved flere tidspunkter, herunder *baseline*, uge 12 og uge 24. Ved hvert besøg efter *baseline* blev der vist klinisk meningsfulde og statistisk signifikante forskelle hos patienter, som fik Cimzia, sammenlignet med patienter, som fik placebo. Forskellen i forhold til placebo tenderede til at blive større i nr-axSpA-subpopulationen end i AS-subpopulationen, hvilket kan skyldes mindre kronisk strukturskade hos patienterne med nr-axSpA.

Forbedringen i BASMI linær score nået i uge 24, blev opretholdt til og med uge 204 hos patienter, som forblev i studiet.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I det kliniske studie AS001 rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, hvilket blev vurderet ved *BASFI*, og i smerter, hvilket blev vurderet ved *Total og Nocturel Back Pain NRS* skala, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede signifikante forbedringer i træthed (fatigue), hvilket blev rapporteret ved *BASDAI-fatigue-indeks*, og i helbredsorienteret livskvalitet, hvilket blev vurderet ved ankyloserende spondylitis QoL (*ASQoL*) og *SF-36 Physical and Mental Component Summaries* samt scorer for alle områder, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede om signifikant forbedring af aksial spondyloarthritis-relateret produktivitet ved arbejdet og indenfor husholdning, som rapporteret ved *Work Productivity Survey*, sammenlignet med placebo. Hos de patienter, som forblev i studiet, blev stort set alle de ovennævnte resultater opretholdt til og med uge 204.

Hæmning af inflammation bedømt ved magnetisk resonans scanning (MR)

I et delstudie med scanning hos 153 patienter blev tegn på inflammation vurderet ved MR ved uge 12 og udtrykt som ændring i forhold til *baseline* i *SPARCC- (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)* score for sacroiliacaleddene og i *Berlin modifications of the ASspiMR*-a-score for rygsøjlen. Der blev observeret signifikant hæmning af inflammatoriske tegn både i sacroiliacaleddene og i rygsøjlen ved uge 12 hos patienter behandlet med Cimzia (begge dosisgrupper) i den samlede aksiale spondyloarthritis-population samt i subpopulationerne med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis. Hos de patienter, som forblev i studiet, og som havde både *baseline*-værdier og uge 204-værdier, blev der i høj grad opretholdt hæmning af inflammatoriske tegn både i sacroiliacaleddene (n=72) og i rygsøjlen (n=82) til og med uge 204 i den samlede aksiale spondyloarthritis-population samt i subpopulationerne med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis.

C-OPTIMISE

Virkningen og sikkerheden af dosisreduktion og seponering af behandlingen hos patienter i vedvarende remission blev vurderet hos voksne patienter (18-45 år) med tidlig aktiv axSpA (symptomvarighed på mindre end 5 år) og en *ASDAS*-score $\geq 2,1$ (og inklusionskriterier for sygdom svarende til AS001-studiet), og som ikke havde responderet tilstrækkeligt på mindst to NSAID'er eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation for NSAID'er. Patienterne omfattede både AS- og nr-axSpA-subpopulationerne af axSpA, og de blev indrullet i en ublindt (*open-label*) 48-ugers indkøringsperiode (Del A), hvorunder alle deltagerne modtog 3 støddoser på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge fra uge 6 til uge 46.

Patienter, som opnåede vedvarende remission (defineret som inaktiv sygdom [*ASDAS* < 1,3] i løbet af en periode på mindst 12 uger) og forblev i remission ved uge 48, blev randomiseret til Del B, hvor de enten fik 200 mg Cimzia hver 2. uge (N=104), 200 mg Cimzia hver 4. uge (dosisreduktion, N=105), eller placebo (seponering af behandling, N=104) i 48 uger.

Den primære effektvariabel var procentdelen af patienter, som ikke oplevede en opblussen under Del B.

Patienter, som oplevede en opblussen i Del B, dvs. havde en *ASDAS*-score $\geq 2,1$ ved 2 på hinanden følgende besøg eller en *ASDAS*-score > 3,5 ved et hvilket som helst besøg i Del B, fik udtrædelsesbehandling med 200 mg Cimzia hver 2. uge i mindst 12 uger (med en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 hos placebobehandlede patienter).

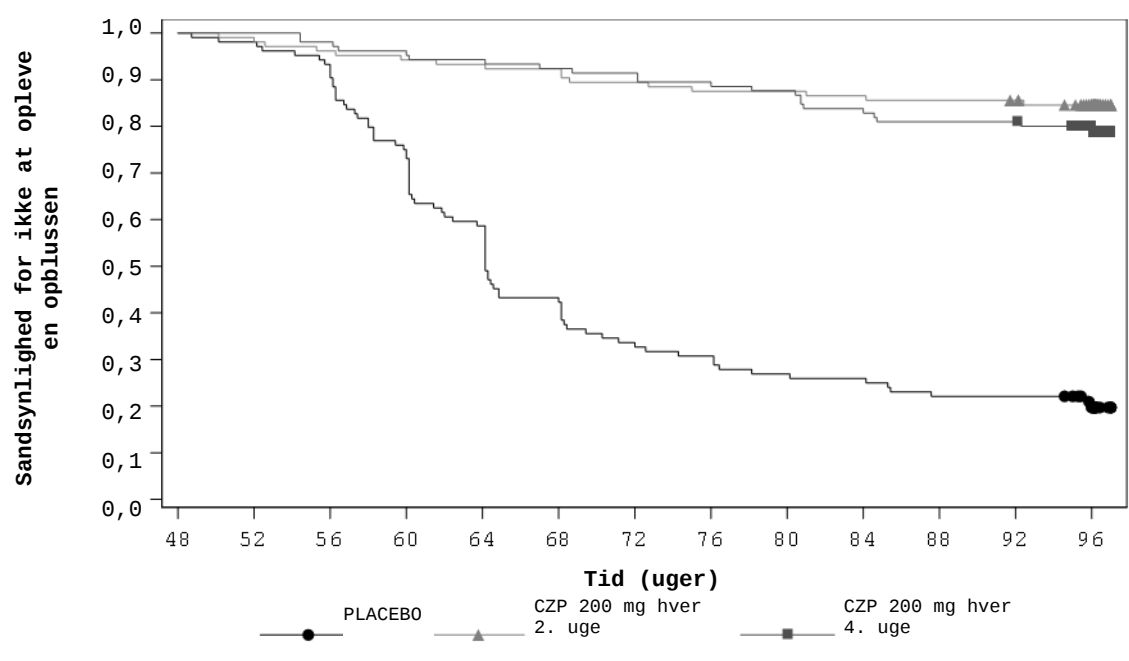
Klinisk respons

Procentdelen af patienter, som opnåede vedvarende remission ved uge 48 i Del A var 43,9 % for den samlede axSpA-population, og den var tilsvarende for subpopulationerne nr-axSpA (45,3 %) og AS (42,8 %).

Blandt patienter, som blev randomiseret i Del B (N=313), oplevede en statistisk signifikant ($p < 0,001$, NRI) større andel af patienterne ingen opblussen ved fortsat behandling med 200 mg Cimzia hver 2. uge (83,7 %) eller 200 mg Cimzia hver 4. uge (79,0 %) sammenlignet med seponering af behandlingen (20,2 %).

Forskellen i tid til opblussen mellem gruppen, der fik seponeret behandlingen, og de grupper, som fik behandling med Cimzia, var statistisk signifikant ($p < 0,001$ for hver sammenligning) og klinisk meningsfuld. I placebogruppen begyndte opblussen cirka 8 uger efter seponering af Cimzia med størstedelen af opblussen forekommende inden for 24 uger efter seponering af behandlingen (Figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over tid til opblussen



Non-responder imputation (NRI) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

Bemærk: Tid til opblussen var defineret som tid fra randomiseringsdatoen til datoen for opblussen. Datoen for besøget i uge 96 blev brugt for deltagere i studiet, som ikke oplevede en opblussen.

Kaplan-Meier-diagrammet var afkortet til 97 uger, da $< 5\%$ af deltagerne stadig deltog i studiet.

Resultater for Del B er vist i tabel 9.

Tabel 9 Opretholdelse af klinisk respons i Del B ved uge 96

Endepunkter	Placebo (seponering af behandling) N=104	200 mg CIMZIA hver 2. uge N=104	200 mg CIMZIA hver 4. uge N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Del B baseline (uge 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Uge 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Del B baseline (uge 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Uge 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI-ændring fra Del B baseline (uge 48), LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring (SE)²			
Uge 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS-ændring fra Del B baseline (uge 48), LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring (SE)²			
Uge 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Non-responder imputation (NRI) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

² En blandet model med gentagne målinger (mixed model with repeated measures, MMRM) blev brugt; Resultater er for det randomiserede sæt

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40 = ASAS40 % responskriterier; SE = standardfejl;

Bemærk: ASDAS major improvement er defineret som en reduktion i forhold til baseline $\geq 2,0$.

Bemærk: Del A baseline blev brugt som reference til at definere ASDAS-variabler for klinisk forbedring og ASAS-variabler

* Nominel $p < 0,001$, CIMZIA vs. placebo

Hæmning af inflammation bedømt ved magnetisk resonans scanning (MR)

I Del B blev tegn på inflammation vurderet ved MR ved uge 48 og ved uge 96 og udtrykt som ændring i forhold til baseline i Berlin modifications SIJ SPARCC-score og ASspiMR-a-score. Patienter, som var i vedvarende remission ved uge 48, eller som ingen eller havde meget lav inflammation, og ingen meningsfuld stigning i inflammation, blev observeret ved uge 96 uanset deres behandlingsgruppe.

Genbehandling af patienter, som oplevede en opblussen

I del B oplevede 70 % (73/104) af placebobehandlede patienter, 14 % (15/105) af patienter behandlet med 200 mg Cimzia hver 4. uge og 6,7 % (7/104) af patienter behandlet med 200 mg Cimzia hver 2. uge en opblussen, og blev efterfølgende behandlet med 200 mg Cimzia hver 2. uge.

Blandt de 15 patienter, som oplevede opblussen i gruppen allokeret til 200 mg Cimzia hver 4. uge, fuldførte alle patienter 12 ugers redningsbehandling med Cimzia og havde tilgængelige ASDAS-data, hvoraf 12 (80 %) havde lav ASDAS eller inaktiv sygdom (dvs. alle ASDAS $< 2,1$) 12 uger efter genstart af ublindat (*open-label*) behandling.

Blandt de 73 patienter, som oplevede opblussen i gruppen allokeret til seponering af behandlingen, fuldførte 71 patienter 12 ugers redningsbehandling med Cimzia og havde tilgængelige ASDAS-data, hvoraf 64 (90 %) havde lav ASDAS eller inaktiv sygdom (dvs. alle ASDAS $< 2,1$) 12 uger efter genstart af ublindat (*open-label*) behandling.

Baseret på resultaterne fra C-OPTIMISE, kan en dosisreduktion overvejes hos patienter i vedvarende remission efter et års behandling med Cimzia (se pkt. 4.2). Seponering af behandling med Cimzia er forbundet med en høj risiko for opblussen.

Non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)

Cimzias virkning og sikkerhed blev undersøgt i et 52-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (AS0006) hos 317 patienter ≥ 18 år med spondyloarthritis med debut i voksenalderen og rygsmerter af mindst 12 måneders varighed. Patienterne skulle opfylde ASAS-kriterier for nr-axSpA (ikke omfattende familiær anamnese og godt respons på NSAID) og have haft objektive tegn på inflammation indikeret ved niveauer af C-reaktivt protein (CRP) over den øvre normalgrænse og/eller sacroiliitis ved magnetisk resonans scanning (MR), indikativ for inflammatorisk sygdom [positiv CRP ($>ULN$) og/eller positiv magnetisk resonans scanning (MR)], men uden definitivt radiografisk evidens for strukturel skade på sacroiliacaleddene. Patienterne havde aktiv sygdom defineret som BASDAI ≥ 4 og spinalmerter ≥ 4 på en NRS fra 0 til 10. Patienterne skulle have været intolerante overfor eller ikke have responderet tilstrækkeligt på mindst to NSAID. Patienterne blev behandlet med placebo eller en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 efterfulgt af 200 mg Cimzia hver 2. uge. Brug og dosisjustering af standard medicin (SC) (f.eks. NSAID, DMARD, kortikosteroider, analgetika) var tilladt til enhver tid. Den primære effektvariabel var Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement (ASDAS-MI) respons ved uge 52. ASDAS-MI-respons var defineret som en ASDAS-reduktion (forbedring) $\geq 2,0$ sammenlignet med baseline eller opnåelse af den lavest mulige score. ASAS 40 var et sekundært endepunkt.

Ved baseline havde henholdsvis 37 % og 41 % af patienterne høj sygdomsaktivitet (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) og henholdsvis 62 % og 58 % af patienterne havde meget høj sygdomsaktivitet (ASDAS $> 3,5$) i CIMZIA-gruppen og placebogruppen.

Klinisk respons

Studie AS0006, udført hos personer uden radiografiske tegn på inflammation i SI-leddene, bekræftede den virkning, der tidligere var påvist i denne undergruppe i AS001-studiet.

Ved uge 52 havde en statistisk signifikant større andel af patienterne behandlet med Cimzia opnået ASDAS-MI-respons sammenlignet med patienterne behandlet med placebo. Cimzia-behandlede patienter havde også forbedringer sammenlignet med placebo for flere komponenter af aksial spondyloarthritis sygdomsaktivitet, herunder CRP. Ved både uge 12 og uge 52 var ASAS 40-respons signifikant højere end placebo. De vigtigste resultater er vist i tabel 10.

Tabel 10 ASDAS-MI-respons og ASAS 40-respons i AS0006 (procentdel af patienter)

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

^a Cimzia administreret hver 2. uge efter en forudgående støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

* $p < 0,001$

Alle procenter afspejler andelen af patienter, som responderede i hele analysesættet.

Ved uge 52 var procentdelen af patienter, der opnåede ASDAS inaktiv sygdom ($ASDAS < 1,3$), 36,4 % for Cimzia-gruppen sammenlignet med 11,8 % for placebogruppen.

Ved uge 52 viste patienter behandlet med Cimzia en klinisk meningsfuld forbedring i MASES sammenlignet med placebo (LS (mindste kvadrat) gennemsnitlig ændring fra *baseline* henholdsvis -2,4 og -0,2).

Psoriasisarthritis

Cimzias sikkerhed og virkning blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (PsA001) hos 409 patienter ≥ 18 år med aktiv psoriasisarthritis med debut i voksenalderen og af mindst 6 måneders varighed, som defineret i Klassifikationskriterierne for Psoriasisarthritis (CASPAR). Patienterne havde ≥ 3 hævede og ømme led samt forhøjede akutfasereaktanter. Patienterne havde også aktive hudlæsioner forårsaget af psoriasis eller dokumenteret psoriasis i anamnesen og havde ikke responderet på behandling med 1 eller flere DMARDs. Tidligere behandling med en TNF-antagonist var tilladt, og 20% af patienterne var tidligere blev eksponeret for en TNF-antagonist. Patienterne fik en støddosis på 400 mg Cimzia ved uge 0, 2 og 4 (i begge behandlingsarme) eller placebo efterfulgt af enten 200 mg Cimzia hver 2. uge eller 400 mg Cimzia hver 4. uge eller placebo hver 2. uge. 72,6% af patienterne fik samtidig NSAID, og 70,2% af patienterne fik samtidig konventionelle DMARDs. De to primære endepunkter var den procentdel af patienterne, som opnåede ACR20-respons ved uge 12 og ændring fra *baseline* i modificeret *Total Sharp Score (mTSS)* ved uge 24. Cimzias sikkerhed og virkning hos patienter med PsA, hvis dominerende symptomer var sacroiliitis eller aksial spondyloarthritis, er ikke blevet analyseret separat.

Den 24-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede behandlingsperiode i studiet blev efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode med blindede doser, og en 168-ugers ublindt (*open label*) behandlingsperiode. Studiets maksimale varighed var 216 uger. Alle patienter fik Cimzia både i perioden med blindede doser og i den ublindede (*open label*) opfølgingsperiode. I alt 264 patienter (64,5%) gennemførte studiets 216 uger.

ACR-response

Patienter behandlet med Cimzia havde en signifikant højere ACR20-responsrate ved uge 12 og uge 24 sammenlignet med patienter, som fik placebo ($p < 0,001$). Procentdelen af ACR20-responderer var klinisk signifikant for behandlingsgrupperne, som fik hhv. 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge, sammenlignet med placebogruppen, ved alle besøg efter *baseline* frem til uge 24 (nominel $p \leq 0,001$ ved hvert besøg). Patienter behandlet med Cimzia havde også signifikante

forbedringer i ACR50- og ACR70-responsraterne. Ved uge 12 og 24 sås der forbedringer i parametrene for perifer aktivitet, som er karakteristisk for psoriasisarthritis (f. eks. antal hævede led, antal smertefulde/ømmelige led, dactylitis og enthesitis), hos patienter behandlet med Cimzia (nominel p-værdi $p < 0,01$).

Vigtige effektresultater fra det kliniske studie PsA001 er vist i tabel 11.

Tabel 11 **Vigtige effektresultater i det kliniske studie PsA001 (procentdel af patienter)**

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

^(a) Cimzia administreret hver 2. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(b) Cimzia administreret hver 4. uge forudgået af en støddosis på 400 mg ved uge 0, 2 og 4

^(c) Hos personer med psoriasis på mindst 3% af legemesoverfladen (BSA) ved *baseline*

* $p < 0,01$, Cimzia vs. placebo

** $p < 0,001$, Cimzia vs. placebo

*** $p < 0,001$ (nominel), Cimzia vs. placebo

Resultaterne er fra de randomiserede sæt. Behandlingsforskel: Cimzia 200 mg vs. placebo, Cimzia 400 mg vs. placebo (og svarende til 95% CI og p-værdi) er estimeret ved brug af en standard to-sidet Wald asymptotisk standardafvigelsestest. *Non-responder Imputation (NRI)* er brugt hos patienter, som udgik af behandlingen, eller hvor data manglede.

Blandt de 273 patienter, som ved behandlingsstart var randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge og 400 mg Cimzia hver 4. uge, fik 237 (86,8%) stadig denne behandling ved uge 48. Ud af de 138 patienter, som var randomiseret til 200 mg Cimzia hver 2. uge, havde henholdsvis 92, 68 og 48 patienter et ACR20/50/70-respons ved uge 48. Ud af de 135 patienter, som var randomiseret til 400 mg Cimzia hver 4. uge, havde henholdsvis 89, 62 og 41 patienter et ACR20/50/70-respons. Blandt de tilbageværende patienter i studiet blev ACR 20-, 50- og 70-responsraterne opretholdt til og med uge 216. Dette var også tilfældet for andre parametre for perifer aktivitet (f. eks. antal hævede led, antal smertefulde/ømmelige led, dactylitis og enthesitis).

Radiografisk respons

I det kliniske studie PsA001 blev hæmningen af den progressive strukturelle ødelæggelse vurderet radiografisk og udtrykt som ændringen i *modified total Sharp score (mTSS)* og dennes komponenter, erosionsscore (ES) og score for forsnævring af ledspalter (JNS) ved uge 24 sammenlignet med *baseline*. mTSS blev modificeret for psoriasisarthritis ved at tilføje de distale interfalangeale led. Behandling med Cimzia viste signifikant mindre radiografisk progression sammenlignet med placebo ved uge 24, målt ved ændringer fra *baseline* i total mTSS (LS (mindste kvadrat) gennemsnit [$\pm$ SE] score var 0,28 [$\pm$ 0,07] i placebogruppen sammenlignet med 0,06 [$\pm$ 0,06] i de 2 Cimzia-grupper; $p=0,007$). Hæmning af radiografisk progression ved behandling med Cimzia blev opretholdt frem til uge 48 i gruppen af patienter med en øget risiko for radiografisk progression (patienter med mTSS > 6 ved *baseline*). Hæmning af radiografisk progression blev yderligere opretholdt frem til uge 216 hos de patienter, som forblev i studiet.

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

I det kliniske studie PsA001 rapporterede patienter behandlet med Cimzia signifikante forbedringer i fysisk funktion, vurderet ved *Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)*, i smerter, vurderet ved *PAAP*, og i træthed (fatigue), som beskrevet i *Fatigue Assessment Scale (FAS)*, sammenlignet med placebo. Patienter behandlet med Cimzia rapporterede signifikante forbedringer i helbredsorienteret livskvalitet, vurderet ved psoriasisarthritis QoL (PsAQoL) og SF-36 *Physical and Mental Components*, samt i psoriasisarthritis-relateret produktivitet ved arbejde og indenfor husholdning, som rapporteret ved *Work Productivity Survey*, sammenlignet med placebo. Forbedringer af alle de ovennævnte resultater blev opretholdt til og med uge 216.

Plaque psoriasis

Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet i to placebokontrollerede studier (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og et placebokontrolleret og aktivt-kontrolleret studie (CIMPACT) hos patienter, der var ≥ 18 år gamle, med moderat til svær kronisk plaque psoriasis i mindst 6 måneder. Patienterne havde en score for psoriasisareal og sværhedsindeks (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , legemsoverflade (body surface area, NSA) involvering på $\geq 10\%$, lægens generelle vurdering (Physician Global Assessment, PGA) på ≥ 3 , og var kandidater til systemisk behandling og/eller lysterapi og/eller kemolysterapi. Patienter, som var "primære" non-responder på en forudgående biologisk behandling (defineret som ingen respons i løbet af de første 12 ugers behandling) blev udelukket fra fase III studierne (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Cimzias virkning og sikkerhed blev vurderet vs. etanercept i CIMPACT-studiet.

I studierne CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var de co-primære effektmål den andel af patienter, der opnåede PASI 75 og PGA "klar" eller "næsten klar" (med en reduktion på mindst 2 point fra baseline) i uge 16. I CIMPACT-studiet var det primære effektmål den andel af patienter, der opnåede PASI 75 i uge 12. PASI 75 og PGA i uge 16 var vigtige sekundære effektmål. PASI 90 i uge 16 var et vigtigt sekundært effektmål i alle 3 studier.

CIMPASI-1 og CIMPASI-2 evaluerede henholdsvis 234 patienter og 227 patienter. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få placebo eller Cimzia 200 mg hver 2. uge efter en støddosis af Cimzia 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg hver 2. uge. I uge 16 fortsatte patienter, der var randomiseret til Cimzia og som opnåede en PASI 50 respons, med at få Cimzia op til uge 48 med samme randomiserede dosis. Patienter, der oprindeligt blev randomiseret til placebo, og som opnåede en PASI 50 respons, men ikke en PASI 75 respons i uge 16, fik Cimzia 200 mg hver 2. uge (med en støddosis Cimzia på 400 mg i uge 16, 18 og 20). Patienter med en utilstrækkelig respons i uge 16 (PASI 50 non-responder) var egnet til at få Cimzia 400 mg hver 2. uge på en ikke-blindet måde i maksimum 128 uger.

CIMPACT-studiet evaluerede 559 patienter. Patienterne blev randomiseret til at få placebo eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (efter en støddosis af Cimzia 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg hver 2. uge op til uge 16, eller etanercept 50 mg to gange om ugen op til uge 12.

Patienter, der oprindeligt blev randomiseret til Cimzia, og som opnåede en PASI 75 respons i uge 16, blev gen-randomiseret på basis af deres oprindelige doseringsplan. Patienter på Cimzia 200 mg hver 2. uge blev gen-randomiseret til Cimzia 200 mg hver 2. uge, Cimzia 400 mg hver 4. uge eller placebo. Patienter på Cimzia 400 mg hver 2. uge blev gen-randomiseret til Cimzia 400 mg hver 2. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo. Patienterne blev evalueret på en dobbeltblindet, placebokontrolleret måde til og med uge 48. Alle forsøgspersoner, der ikke opnåede en PASI 75 respons i uge 16, indgik i en særgruppe og fik Cimzia 400 mg hver 2. uge på en ikke-blindet måde i maksimum 128 uger.

I alle tre studier blev den blindede 48-ugers vedligeholdelsesperiode efterfulgt af en 96-ugers ikke-blindet behandlingsperiode for de patienter, som var PASI 50-responderer i uge 48. Alle disse patienter, herunder dem der fik 400 mg Cimzia hver 2. uge, startede den ikke-blindede periode med 200 mg Cimzia hver 2. uge.

Patienter var hovedsagligt mænd (64 %) og kaukasiske (94 %), med en gennemsnitsalder på 45,7 år (18 til 80 år); af disse var 7,2 % ≥ 65 år. Af de 850 patienter, der blev randomiseret til at få placebo eller Cimzia i disse placebokontrollerede studier, var 29 % af patienterne behandlingsnaive over for forudgående systemisk terapi til behandling af deres psoriasis. 47 % havde fået forudgående lysterapi eller kemolysterapi, og 30 % havde fået forudgående biologisk terapi til behandling af deres psoriasis. Af de 850 patienter, havde 14 % fået mindst én TNF-antagonist, 13 % havde fået en anti-IL-17, og 5 % havde fået en anti-IL 12/23. Atten procent af patienterne rapporterede en historik med psoriasisarthritis ved baseline. Den gennemsnitlige PASI score ved baseline var 20 og gik fra 12 til 69. Baseline PGA-scoren gik fra moderat (70 %) til svær (30 %). Gennemsnitlig baseline BSA var 25 % og gik fra 10 % til 96 %.

Klinisk respons i uge 16 og 48

Hovedresultaterne af CIMPASI-1 og CIMPASI-2 studierne er vist i tabel 12.

Tabel 12 Klinisk respons i CIMPASI-1 og CIMPASI-2 studierne i uge 16 og uge 48

		Uge 16		Uge 48	
CIMPASI-1					
	Placebo	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)}	Cimzia 400 mg Q2W	Cimzia 200 mg Q2W	Cimzia 400 mg Q2W
	N=51	N=95	N=88	N=95	N=88
PGA klar eller næsten klar ^{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	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)}	Cimzia 400 mg Q2W	Cimzia 200 mg Q2W	Cimzia 400 mg Q2W
	N=49	N=91	N=87	N= 91	N= 87
PGA klar eller næsten klar ^{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 administreret hver 2. uge, efter en støddosis på 400 mg i uge 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5 kategoriskala. Behandlingssucces af "klar" (0) eller "næsten klar" (1) bestod i fravær af tegn på psoriasis eller normal til lyserød farvning af læsioner, ingen hævelse af plaquen og ingen til minimal lokal afskalning.

* Cimzia sammenlignet med placebo: $p < 0,0001$.

Responsrater og p-værdier for PASI og PGA blev skønnet på basis af en logistisk regressionsmodel, hvor manglende data blev imputeret ved hjælp af multipel imputation på basis af MCMC-metoden.

Forsøgspersoner, der forsvandt eller trak sig ud (baseret på ikke at opnå PASI 50 respons) blev behandlet som non-respondenter i uge 48.
Resultaterne er fra det randomiserede sæt.

Hovedresultaterne af CIMPACT-studiet er vist i tabel 13.

Tabel 13 Klinisk respons i CIMPACT-studie i uge 12 og uge 16

	Uge 12				Uge 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W 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 klar eller næsten klar ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Cimzia 200 mg administreret hver 2. uge, efter en støddosis på 400 mg i uge 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5 kategoriskala. Behandlingssucces af "klar" (0) eller "næsten klar" (1) bestod i fravær af tegn på psoriasis eller normal til lyserød farvning af læsioner, ingen hævelse af plaquen og ingen til minimal lokal afskalning.

* Cimzia vs. placebo: $p < 0,0001$.

[§] Cimzia 200 mg hver 2. uge versus etanercept 50 mg to gange om ugen påviste non-inferioritet (forskel mellem etanercept og Cimzia 200 mg hver 2. uge var 8,0 %, 95 % KI -2,9, 18,9, baseret på en forud specificeret non-inferioritetsmargen på 10 %).

^{§§} Cimzia 400 mg hver 2. uge versus etanercept 50 mg to gange om ugen påviste overlegenhed ($p < 0,05$)

** Cimzia sammenlignet med placebo: $p < 0,001$. Responsrater og p-værdier baseret på en logistisk regressionsmodel. Manglende data blev imputeret ved hjælp af multipel imputation på basis af MCMC-metoden.

Resultaterne er fra det randomiserede sæt.

I alle tre studier var responsraten for PASI 75 væsentlig større for Cimzia sammenlignet med placebo med begyndelse i uge 4.

Begge doser Cimzia påviste effekt sammenlignet med placebo uanset alder, køn, kropsvægt, BMI, varighed af psoriasis-sygdommen, tidligere behandling med systemiske terapier og tidligere behandling med biologiske lægemidler.

Opretholdelse af respons

I den integrerede analyse af CIMPASI-1 og CIMPASI-2 blandt patienter, som var PASI 75 respondenter i uge 16 og fik Cimzia 400 mg hver 2. uge (N=134 af 175 randomiserede forsøgspersoner) eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (N=132 af 186 randomiserede forsøgspersoner), var responset opretholdt i uge 48 hos henholdsvis 98,0 % og 87,5 %. Blandt patienter, som var PGA klar eller næsten klar i uge 16, og som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge (N=103 af 175) eller Cimzia 200 mg hver 2. uge (N=95 af 186), var respons opretholdt i uge 48 hos henholdsvis 85,9 % og 84,3 %.

Efter yderligere 96 uger med ikke-blindet behandling (uge 144) blev opretholdelse af respons evalueret. 21 % af alle randomiserede forsøgspersoner var gået tabt for opfølgning inden uge 144. Cirka 27 % af de forsøgspersoner, der fuldførte, og som gik ind i ikke-blindet behandling mellem uge 48 og 144 med 200 mg Cimzia hver 2. uge, fik deres dosis øget til 400 mg Cimzia hver 2. uge for opretholdelse af respons. I en analyse, hvor alle patienter med behandlingssvigt blev betragtet som ikke-respondenter, var opretholdelse af respons for behandlingsgruppen med 200 mg Cimzia hver 2. uge for de respektive effektmål, efter yderligere 96 uger med ikke-blindet behandling, 84,5 % for PASI 75 for de forsøgspersoner, som var respondenter i uge 16, og 78,4 % for PGA klar eller næsten klar. Opretholdelse af respons for behandlingsgruppen med 400 mg Cimzia hver 2. uge, der gik ind i

den ikke-blindede periode med 200 mg Cimzia hver 2. uge, var 84,7 % for PASI 75 for forsøgspersoner, som var respondenter i uge 16, og 73,1 % for PGA klar eller næsten klar.

Disse responsrater blev baseret på logistisk regressionsmodel, hvor manglende data blev imputeret over 48 eller 144 uger ved hjælp af multipel imputation (MCMC-metoden) kombineret med NRI for behandlingssvigt.

I CIMPACT-studiet var der, blandt PASI 75 respondenterne i uge 16, som fik Cimzia 400 mg hver 2. uge og blev gen-randomiseret til enten Cimzia 400 mg hver 2. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo, en højere procentdel af PASI 75 respondenter i uge 48 i Cimzia-grupperne, sammenlignet med placebo (henholdsvis 98,0 %, 80,0 % og 36,0 %). Blandt PASI 75 respondenterne i uge 16, som fik Cimzia 200 mg hver 2. uge og blev gen-randomiseret til enten Cimzia 400 mg hver 4. uge, Cimzia 200 mg hver 2. uge eller placebo, var der også en højere procentdel af PASI 75 respondenter i uge 48 i Cimzia-grupperne, sammenlignet med placebo (henholdsvis 88,6 %, 79,5 % og 45,5 %). Non-respondent imputation blev brugt til manglende data.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

Statistisk signifikante forbedringer i uge 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) i forhold til baseline sammenlignet med placebo blev påvist i dermatologisk livskvalitetsindeks (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Gennemsnitlige reduktioner (forbedringer) i DLQI i forhold til baseline var mellem -8,9 og -11,1 med Cimzia 200 mg hver 2. uge, mellem -9,6 og -10,0 med Cimzia 400 mg hver 2 uge, versus mellem -2,9 og -3,3 for placebo i uge 16.

Endvidere blev Cimzia-behandlingen i uge 16 associeret med en større andel af patienter, der opnåede en DLQI-score på 0 eller 1 (Cimzia 400 mg hver 2. uge, henholdsvis 45,5 % og 50,6 %; Cimzia 200 mg hver 2. uge, henholdsvis 47,4 % og 46,2 %, over for placebo, henholdsvis 5,9 % og 8,2 %).

Forbedringer i DLQI-score var bibeholdt eller faldt en smule til og med uge 144.

Cimzia-behandlede patienter rapporterede større forbedring som målt af hospitalsangst- og depressionsskalaen (HADS)-D sammenlignet med placebo.

Immunogenicitet

Nedenstående data afspejler andelen af patienter, hvis testresultater blev betragtet som positive for antistoffer mod certolizumab pegol i en ELISA-analyse og senere i en mere følsom metode, og afhænger i høj grad af analysens sensitivitet og specificitet. Den observerede incidens af antistoffer (herunder neutraliserende antistoffer) i en analyse afhænger i høj grad af flere faktorer, herunder analysens sensitivitet og specificitet, analysemetode, prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetagning, andre samtidige lægemidler samt underliggende sygdom. Det kan derfor være vildledende at sammenligne incidensen af antistoffer mod certolizumab pegol i studierne beskrevet nedenfor med incidensen af antistoffer i andre studier eller med andre produkter.

Reumatoid arthritis

Den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, som kunne påvises mindst én gang, var 9,6% i de placebokontrollerede RA-studier. Omkring en tredjedel af de antistof-positive patienter havde antistoffer med neutraliserende aktivitet *in vitro*. Patienter, som samtidig blev behandlet med immunosuppressiva (MTX), havde en lavere antistofudviklingshastighed end patienter, som ikke tog immunosuppressiva ved udgangspunktet. Antistofdannelsen var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma og nedsat effekt hos nogle patienter.

I 2 åbne langtidsstudier (op til 5 års eksponering) var den samlede procentdel af patienter, som havde detekterbare antistoffer mod Cimzia ved mindst en lejlighed, 13 % (8,4 % af det samlede antal patienter havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 4,7 % havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive, og som havde vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 9,1 %. Ligesom i de placebokontrollerede studier blev antistof-positivitet hos nogle patienter forbundet med nedsat effekt.

I henhold til en farmakodynamisk model baseret på fase III-studiedata vil ca. 15% af patienterne udvikle antistoffer i løbet af 6 måneder ved det anbefalede doseringsregime (200 mg hver 2. uge efter en startdosis) uden samtidig behandling med MTX. Dette antal falder med stigende doser af samtidig behandling med MTX. Disse data er i rimelig overensstemmelse med observerede data.

Psoriasisarthritis

Den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist ved mindst én lejlighed frem til uge 24, var 11,7% i det placebokontrollerede fase III-studie hos patienter med psoriasisarthritis. Antistofdannelse var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma.

I løbet af hele studiet (op til 4 års eksponering) var den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang, 17,3% (8,7% havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 8,7% havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive med en vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 11,5%.

Plaque psoriasis

I fase III placebo- og aktivt-kontrollerede studier var procentdelene af patienter, som var positive for antistoffer over for Cimzia ved mindst én lejlighed under behandlingen op til uge 48, på henholdsvis 8,3 % (22/265) og 19,2 % (54/281) for Cimzia 400 mg hver 2. uge og Cimzia 200 mg hver 2. uge. I CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var 60 patienter antistof-positive, 27 af disse patienter kunne evalueres for neutraliserende antistoffer og blev testet positive. De første forekomster af antistof-positivitet i den ikke-blindede behandlingsperiode blev observeret hos 2,8 % (19/668) af patienterne. Antistof-positivitet var associeret med nedsat lægemiddel-plasmakoncentration og hos nogle patienter med reduceret effekt.

Aksial spondyloarthritis

AS001

Den samlede procentdel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang frem til uge 24, var 4,4 % i det placebokontrollerede fase III-studie AS001 hos patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondyloarthritis subpopulationer). Antistofdannelse var forbundet med nedsat lægemiddelkoncentration i plasma.

I løbet af hele studiet (op til 192 uger) var den samlede andel af patienter med antistoffer mod Cimzia, påvist mindst én gang, 9,6 % (4,8 % havde forbigående antistofdannelse mod Cimzia, og yderligere 4,8 % havde vedvarende antistofdannelse mod Cimzia). Den samlede procentdel af patienter, som var antistof-positive med en vedvarende nedsat lægemiddelkoncentration i plasma, blev estimeret til at være 6,8 %.

AS0006 og C-OPTIMISE

En mere følsom og lægemiddeltolerant analyse blev anvendt for første gang i AS0006-studiet (og senere også i C-OPTIMISE-studiet), hvilket medførte, at en større andel af prøver havde målbare antistoffer mod Cimzia og derfor var der en højere incidens af patienter, der blev klassificeret som antistofpositive. I AS0006 var den samlede incidens af patienter, som var antistofpositive over for Cimzia, 97 %, (248/255 patienter) efter op til 52 ugers behandling. Kun de højeste titre var forbundet med reduceret plasmaniveau af Cimzia. Der blev imidlertid ikke observeret nogen effekt på virkningen. Der blev set lignende resultater relateret til antistoffer mod Cimzia i C-OPTIMISE.

Resultater fra C-OPTIMISE viste desuden, at en dosisreduktion til 200 mg Cimzia hver 4. uge ikke ændrede resultaterne for immunogenicitet.

Omkring 22 % (54/248) af patienterne i AS0006, som var anti-Cimzia antistofpositive på et hvilket som helst tidspunkt, havde antistoffer, der blev klassificeret som neutraliserende. Status for neutraliserende antistoffer blev ikke vurderet i C-OPTIMISE.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmakoncentrationer af certolizumab pegol var stort set proportionale med dosis. Farmakokinetik observeret hos patienter med reumatoid arthritis og psoriasis var tilsvarende den, som blev set hos raske personer.

Absorption

Efter subkutan administration, blev *peak*plasmakoncentration af certolizumab pegol opnået 54 til 171 timer efter injektion. Certolizumab pegol har en biotilgængelighed (F) på tilnærmelsesvis 80% (varierende mellem 76% til 88%) efter subkutan administrering, sammenlignet med intravenøs administrering.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen (V/F) blev estimeret til 8,01 liter i en farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med reumatoid arthritis og ved 4,71 l i en analyse af farmakokinetiske patienter med plaque psoriasis.

Biotransformation og elimination

Pegylering, den kovalente binding af PEGpolymerer til peptider, forsinker elimineringen af disse enheder fra cirkulationen på en række forskellige måder inklusive nedsat renal *clearance*, nedsat proteolyse og nedsat immunogenicitet. I overensstemmelse hermed er certolizumab pegol et antistof Fab' fragment konjugeret med PEG for at forlænge den terminale plasmaeliminationshalveringstid for Fab' til en værdi, som er sammenlignelig med det fuldstændige antistof. Den terminale eliminationsfasehalveringstid ($t_{1/2}$) var tilnærmelsesvis 14 dage for alle doser, som blev undersøgt.

Clearance efter subkutan dosering blev anslået til at være 21,0 ml/time i en farmakokinetisk populationsanalyse med reumatoid arthritis, med en interindividuel variation på 30,8% (CV) og en intraindividuel variation på 22,0%. Ved undersøgelse med brug af den tidligere ELISA-metode resulterede tilstedeværelsen af antistoffer mod certolizumab pegol i en tilnærmelsesvis tre gange forøgelse af *clearance*. Sammenlignet med en person som vejer 70 kg er *clearance* henholdsvis 29% lavere og 38% højere hos RApersoner som vejer 40 kg og 120 kg. *Clearance* efter subkutan dosering hos patienter med psoriasis var 14 ml/t med en variabilitet mellem forsøgspersoner på 22,2 % (CV).

Fab'fragmentet omfatter proteinstoffer og forventes at blive nedbrudt til peptider og aminosyrer ved proteolyse. Den dekonjugerede PEGkomponent elimineres hurtigt fra plasma og udskilles i ukendt omfang af nyrerne.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier for at bestemme virkningen af nedsat nyrefunktion på certolizumab pegols farmakokinetik eller dennes PEGfraktion. Dog viste farmakokinetiske populationsanalyser baseret på personer med let nedsat nyrefunktion ingen indvirkning på kreatininclearance. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at foreskrive en dosisanbefaling ved moderat og alvorlig nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken af PEGfraktionen af certolizumab pegol forventes at afhænge af nyrefunktionen, men er ikke blevet vurderet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til at vurdere virkningen på certolizumab pegols farmakokinetik ved nedsat leverfunktion.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke udført specifikke kliniske studier hos ældre patienter. Der blev dog ikke observeret nogen betydning af alder i en farmakokinetisk populationsanalyse hos ældre patienter med reumatoid arthritis, hvor 78 personer (13,2% af populationen) var over 65 år eller ældre og den ældste person var 83 år. Der blev ikke observeret nogen alderseffekt i en populations-farmakokinetisk analyse af voksne patienter med plaque psoriasis.

Graviditet

I et klinisk forsøg modtog 21 kvinder Cimzia ved en vedligeholdelsesdosis på 200 mg eller 400 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge under graviditeten og i mindst 13 uger efter fødslen (se pkt. 4.6).

Baseret på farmakokinetiske populationsmodeller var den mediane, systemiske Cimzia-eksponering for de undersøgte dosisregimer estimeret til at være 22 % (AUC) og 36 % (C_{min}) lavere under graviditet (den største reduktion blev observeret i løbet af tredje trimester) i forhold til efter fødslen eller hos kvinder, som ikke var gravide. Selvom plasmakoncentrationer af certolizumab pegol var lavere i løbet af graviditet sammenlignet med efter fødsel, var de stadig inden for området for koncentrationer observeret hos voksne patienter med psoriasis, axSpA og reumatoid arthritis, som ikke var gravide.

Køn

Køn havde ingen effekt på certolizumab pegols farmakokinetik. Eftersom clearance aftager med faldende legemsvægt, kan kvinder generelt opnå en noget højere systemisk eksponering for certolizumab pegol.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På basis af de kliniske Fase II og Fase III data hos patienter med reumatoid arthritis blev der etableret et populationseksponerings-responsforhold mellem gennemsnitlig plasmakoncentration af certolizumab pegol i løbet af et doseringsinterval C_{avg} og effekt (ACR 20 respondentdefinition). Den typiske C_{avg} , som producerer halvdelen af den maksimale sandsynlighed for ACR-respons (EC50), var 17 µg/ml (95 % CI: 10-23 µg/ml). På samme måde blev der, på basis af data fra kliniske Fase III studier hos patienter med psoriasis, etableret et populationseksponering-responsforhold mellem plasmakoncentration af certolizumab pegol og PASI med en EC90 på 11,1 µg/ml.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De pivotale nonkliniske sikkerhedsstudier blev udført i cynomolgus aben. I rotter og aber ved højere doser end der gives til mennesker, viste histopatologi cellulær vakuolation, som primært var til stede i makrofagerne, i nogle organer (lymfeknuder, injektionssted, milt, binyre, livmoder, cervix, plexus choroideus i hjernen og i epitelceller i plexus choroideus). Det er sandsynligt, at dette fund skyldes cellulært optag af PEG-andelen. *In vitro* funktionsstudier af humane vakuoliserede makrofager indikerede, at alle testede funktioner blev bevaret. Studier i rotter indikerede, at > 90 % af den indgivne PEG blev udskilt inden for 3 måneder efter en enkeltdosis, og at urinen var den vigtigste udskillelsesvej.

Certolizumab pegol krydsreagerer ikke med gnaveTNF. Der er derfor udført reproduktionstoksikologiske studier med et homologt reagens, som genkender rotteTNF. Værdien af denne dokumentation for evalueringen af risikoen for mennesker kan være begrænset. Der blev ikke set bivirkninger på mødres velbefindende eller kvindelig fertilitet, embryonale/føtale eller peri- og postnatale reproduktionsindekser hos rotter med et antirotteTNF α PEGyleret Fab' (cTN3 PF) efter vedvarende TNF α suppression. Hos hanrotter blev der observeret nedsat sædmodilitet og en tendens til nedsat spermtal.

Fordelingsstudier har påvist, at udskillelsen af cTN3 PF via placenta og mælk til henholdsvis fostrets og den nyfødtes kredsløb er ubetydelig. Certolizumab pegol binder ikke til den humane neonatale Fc-receptor (FcRn). Data fra en human model af placentaoverførsel i et lukket kredsløb *ex-vivo* tyder på lav eller ubetydelig overførsel til det føtale rum. Ydermere viste forsøg med FcRn-medieret transcytose i celler transficeret med human FcRn ubetydelig overførsel (se pkt. 4.6).

Der blev ikke set mutagene eller klastogene vikninger i prækliniske studier. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med certolizumab pegol.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Se også pkt. 6.4 vedrørende opbevaringstid for opbevaring i rumtemperatur op til maksimalt 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2° C - 8° C).

Må ikke fryses.

Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kassetter til dosisdispenser kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** kassetterne til dosisdispenser **bruges eller kasseres**.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Én ml kasette til dosisdispenser indeholdende en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop (brombutylgummi). Den fyldte sprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol. Kanylebeskyttelsen er af styrenbutadiengummi, der indeholder et derivat af naturlig gummilatex (se pkt. 4.4).

Pakning a 2 kassetter til dosisdispenser og 2 alkoholservietter.

Multipakning indeholdende 6 (3 pakninger a 2) kassetter til dosisdispenser og 6 (3 pakninger a 2) alkoholservietter.

Multipakning indeholdende 10 (5 pakninger a 2) kassetter til dosisdispenser og 10 (5 pakninger a 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Detaljeret vejledning til tilberedning og administrering af Cimzia i en kassette til dosisdispenser er givet i indlægssedlen og i brugermanualen, som udleveres sammen med den elektromekaniske injektionsanordning.

Dette lægemiddel er kun til engangsanvendelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/008
EU/1/09/544/009
EU/1/09/544/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. oktober 2009
Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

UCB Farchim SA
Zone Industrielle de Planchy d'Avau
Chemin de Croix Blanche 10
CH-1630 Bulle
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal før frigivelse sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Cimzia, er forsynet med en informationspakke til læger, som indeholder følgende:

- Produktresumé
- Patient-påmindelseskort

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton (for pakninger med 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
2 fyldte engangssprøjter
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**Multipakning med 6 (3 pakninger a 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter)
(med Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Multipakning: 6 (3 x 2) fyldte engangssprøjter og 6 (3 x 2) alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**Multipakning med 10 (5 pakninger a 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter)
(med Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Multipakning: 10 (5 x 2) fyldte engangssprøjter og 10 (5 x 2) alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Indre karton i multipakning med 6 (til 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter) (uden Blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
2 fyldte engangssprøjter
2 alkoholservietter
Del af multipakning, kan ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Indre karton i multipakning med 10 (til 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter) (uden Blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
2 fyldte engangssprøjter
2 alkoholservietter
Del af multipakning, kan ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton (for pakninger med 2 fyldte sprøjter med kanylebeskyttelse og 2 alkoholservietter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
2 fyldte engangssprøjter med kanylebeskyttelse
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til sundhedspersonale.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**TEKST PÅ BAKKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
certolizumab pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Læs indlægssedlen inden brug.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton (for pakninger med 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (AutoClicks)
2 AutoClicks fyldte engangspenne
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**Karton Multipakning med 6 (3 pakninger a 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter)
(med Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (AutoClicks)
Multipakning: 6 (3 x 2) AutoClicks fyldte engangspenne og 6 (3 x 2) alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**Karton Multipakning med 10 (5 pakninger a 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter)
(med Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (AutoClicks)
Multipakning: 10 (5 x 2) AutoClicks fyldte engangspenne og 10 (5 x 2) alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**Indre karton i multipakning med 6 (til 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter)
(uden Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (AutoClicks)
2 AutoClicks fyldte engangspenne
2 alkoholservietter
Del af multipakning, kan ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**Indre karton i multipakning med 10 (til 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter)
(uden Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (AutoClicks)
2 AutoClicks fyldte penne
2 alkoholservietter
Del af multipakning, kan ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton (for pakninger med 2 kassetter til dosisdispenser og 2 alkoholservietter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
2 engangskassetter til dosisdispenser
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton Multipakning med 6 (3 pakninger a 2 kassetter til dosisdispenser og 2 alkoholservietter) (med Blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
Multipakning: 6 (3 x 2) engangskassetter til dosisdispenser og 6 (3 x 2) alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**Karton Multipakning med 10 (5 pakninger a 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter)
(med Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
Multipakning: 10 (5 x 2) engangskassetter til dosisdispenser og 10 (5 x 2) alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**Indre karton i multipakning med 6 (til 2 kassetter til dosisdispenser og 2 alkoholservietter)
(uden Blå boks)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
2 engangskassetter til dosisdispenser
2 alkoholservietter
Del af multipakning, kan ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Indre karton i multipakning med 10 (til 2 kassetter til dosisdispenser og 2 alkoholservietter) (uden Blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
certolizumab pegol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
2 engangskassetter til dosisdispenser
2 alkoholservietter
Del af multipakning, kan ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/544/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER ETIKET TIL SPRØJTE/PEN/KASSETTE TIL DOSISDISPENSER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cimzia 200 mg injektion
certolizumab pegol
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte certolizumab pegol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Cimzia til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia
3. Sådan skal du bruge Cimzia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lægen vil også give dig et patient-påmindelseskort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Cimzia. Hav altid dette patient-påmindelseskort på dig.

1. Virkning og anvendelse

Cimzia indeholder certolizumab pegol, som er et fragment af et humant antistof. Antistoffer er proteiner, der genkender og binder sig til visse andre proteiner. Cimzia bindes til et specielt protein, som kaldes tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α). Derved blokeres denne TNF α af Cimzia, og det sænker inflammationssygdomme som f.eks. i reumatoid arthritis, aksial spondylarthritis, psoriasisarthritis og psoriasis. Medicin, som bindes til TNF- α , kaldes også TNF-blokkere.

Cimzia anvendes til voksne ved følgende inflammatoriske sygdomme (sygdomme med betændelseslignende reaktioner):

- **reumatoid arthritis,**
- **aksial spondyloarthritis** (herunder ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen),
- **psoriasisarthritis,**
- **plaque psoriasis.**

Reumatoid arthritis

Cimzia anvendes til behandling af reumatoid arthritis. Reumatoid arthritis er en sygdom med inflammation i leddene. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, er det muligt, at du først får andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia i kombination med methotrexat til behandling af din reumatoid arthritis. Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Cimzia i kombination med methotrexat kan også anvendes til behandling af alvorlig, aktiv og fremadskridende reumatoid arthritis uden forudgående behandling med methotrexat eller andre lægemidler.

Cimzia i kombination med methotrexat anvendes for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- bremse skader på brusk og knogler i leddene, som er forårsaget af sygdommen,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen

Cimzia anvendes til behandling af alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen (undertiden benævnt som ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis). Dette er sygdomme med inflammation i rygsøjlen. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Psoriasisarthritis

Cimzia anvendes til behandling af aktiv psoriasisarthritis. Psoriasisarthritis er en sygdom med inflammation i leddene, som regel ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisarthritis vil du først få andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia samtidig med methotrexat for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

Cimzia bruges til at behandle moderat til svær plaque psoriasis. Plaque psoriasis er en inflammatorisk sygdom i huden og kan også påvirke din hovedbund og negle.

Cimzia bruges til at reducere hudinflammation og andre tegn og symptomer på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia

Brug IKKE Cimzia

- Hvis du er **ALLERGISK** over for certolizumab pegol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder aktiv **TUBERKULOSE** (TB).
- Hvis du har moderat til alvorligt **HJERTESVIGT**. Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen før behandlingen med Cimzia, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

Allergiske reaktioner

- Hvis du oplever **ALLERGISKE REAKTIONER**, såsom trykken i brystet, hiven efter vejret, svimmelhed, hævelser eller udslæt, skal du stoppe med at bruge Cimzia og **STRAKS** kontakte lægen. Nogle af disse reaktioner kan opstå efter første indgift af Cimzia.
- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for latex.

Infektioner

- Hvis du har haft **TILBAGEVENDENDE eller OPPORTUNISTISKE INFEKTIONER** (infektioner som kun fremkommer, hvis du er særligt disponeret) eller andre tilstande, som øger infektionsrisikoen (såsom behandling med immunsuppressive lægemidler, som er medicin, der kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner).
- Hvis du har en infektion, eller hvis du udvikler symptomer, såsom feber, sår, træthed eller tandproblemer. Det er muligt, at du nemmere får en infektion, herunder alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende infektioner, mens du er i behandling med Cimzia.

- Der er blevet indberettet tilfælde af **TUBERKULOSE (TB)** hos patienter, som blev behandlet med Cimzia. Lægen vil undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Cimzia. Dette vil omfatte en grundig undersøgelse af dine tidligere sygdomme, et røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulintest. Udførelsen af disse undersøgelser bør noteres på dit patient-påmindelseskort. Hvis der diagnosticeres inaktiv (latent) tuberkulose, skal du måske have medicin mod tuberkulose, før du begynder på behandling med Cimzia. I sjældne tilfælde kan tuberkulose udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har haft tuberkulose. Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, ligegyldighed, mild feber) eller en hvilken som helst anden infektion under eller efter behandlingen med Cimzia, skal du straks fortælle det til lægen.
- Hvis du har risiko for at få, er bærer af eller har aktiv **HEPATITIS B VIRUS (HBV)**-infektion, kan Cimzia forøge risikoen for reaktivering, hos personer der bærer denne virus. Hvis dette gælder for dig, skal du stoppe med at anvende Cimzia. Din læge vil teste dig for HBV, før behandling med Cimzia påbegyndes.

Hjertesvigt

- Hvis du har let **HJERTESVIGT** og du er i behandling med Cimzia, skal status for dit hjertesvigt følges nøje af lægen. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks. åndenød eller opsvulmede fødder), skal du straks kontakte lægen. Lægen kan vælge at stoppe behandlingen.

Kræft

- Det er ualmindeligt, men tilfælde af visse former for **KRÆFT** er blevet set hos patienter behandlet med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan i forhold til gennemsnittet have øget risiko for at få en kræfttype, som kaldes lymfomer, som påvirker lymfesystemet. Hvis du tager Cimzia, kan risikoen for at få lymfekræft eller andre former for kræft øges. Desuden er der observeret ualmindelige tilfælde af non-melanom hudkræft hos patienter, som tog Cimzia. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen med Cimzia, eller hvis eksisterende hudlæsioner forandrer udseende.
- Hos børn og unge, som tager TNF-blokerende midler, har der været tilfælde af kræft, herunder usædvanlige typer, som undertiden har været dødelige (se nedenfor under "Børn og unge").

Andre sygdomme

- Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller storrygere kan have en øget risiko for kræft ved behandling med Cimzia. Hvis du har KOL eller er storryger, skal du drøfte med lægen, om behandling med en TNF-blokker er hensigtsmæssig for dig.
- Hvis du har en sygdom i nervesystemet, såsom multipel sklerose, vil din læge beslutte, om du skal bruge Cimzia.
- Hos nogle patienter producerer kroppen ikke tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis du får feber, som ikke forsvinder, blå mærker, bløder meget let eller er meget bleg, skal du straks kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.
- Det er ualmindeligt, men symptomer på en sygdom som kaldes lupus (f.eks. vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed) kan forekomme. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.

Vaccinationer

- Tal med lægen hvis du har fået eller skal have en vaccination. Du må ikke få visse (levende) vacciner under behandling med Cimzia.
- Visse vaccinationer kan medføre infektion. Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have øget risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter den sidste dosis, du fik under din graviditet. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, så de kan afgøre, hvornår dit barn kan blive vaccineret.

Operationer eller tandbehandling

- Tal med lægen hvis du skal have foretaget operationer eller tandbehandling. Fortæl det til kirurgen eller tandlægen, som skal udføre behandlingen, at du får behandling med Cimzia ved at vise dem dit patient-påmindelseskort.

Børn og unge

Cimzia anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Cimzia

Du bør **IKKE** bruge Cimzia, hvis du bruger følgende medicin til behandling af reumatoid arthritis:

- anakinra
- abatacept

Hvis du har spørgsmål, så kontakt lægen.

Cimzia kan bruges samtidig med:

- methotrexat,
- kortikosteroider, eller
- smertestillende medicin, herunder non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (også kaldet NSAID'er).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Cimzia bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du tale med din læge om brugen af passende prævention, mens du bruger Cimzia. For kvinder, der planlægger at blive gravide, kan prævention overvejes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia.

Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, inden dit barn bliver vaccineret (se afsnittet om vaccinationer for yderligere oplysninger).

Cimzia kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (herunder følelsen af, at rummet drejer rundt, sløret syn eller træthed) kan forekomme, efter du har taget Cimzia.

Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 400 mg, dvs. den er stort set "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Cimzia

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Reumatoid arthritis

- **Startdosis** til voksne med reumatoid arthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Aksial spondyloarthritis

- **Startdosis** til voksne med aksial spondyloarthritis er 400 mg givet ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge (fra uge 6) eller 400 mg hver 4. uge (fra uge 8), som anvist af lægen. Hvis du har fået Cimzia i mindst et år og responderer på lægemidlet, kan din læge ordinere en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge.

Psoriasisarthritis

- **Startdosis** til voksne med psoriasisarthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

- **Startdosis** til voksne med plaque psoriasis er 400 mg hver 2. uge givet i **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en dosis på 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 2. uge som anvist af lægen.

Sådan gives Cimzia

Cimzia indgives sædvanligvis af en speciallæge eller sundhedspersonale. Cimzia indgives som enten én (200 mg dosis) eller to injektioner (400 mg dosis) under huden (subkutan brug, forkortes s.c.). Der injiceres sædvanligvis i låret eller maven. Du må imidlertid ikke injicere på steder, hvor huden er rød, bekadiget eller er hård.

Vejledning til selvinjektion af Cimzia

Efter passende oplæring kan lægen lade dig injicere Cimzia selv. Læs venligst vejledningen om hvordan Cimzia injiceres i slutningen af denne indlægsseddel.

Hvis lægen har givet dig tilladelse til selvinjektion, bør du følge op med lægen, før du går videre til at selvinjicere:

- efter 12 uger, hvis du har reumatoid arthritis, aksial spondyloarthritis eller psoriasisarthritis, eller
- efter 16 uger, hvis du har plaque psoriasis.

Det er for at give lægen mulighed for at vurdere, om Cimzia virker for dig, eller om der skal overvejes en anden behandling.

Hvis du har brugt for meget Cimzia

Hvis lægen har ladet dig injicere dig selv, og du ved en fejltagelse har injiceret Cimzia hyppigere end ordineret, skal du fortælle det til lægen. Tag altid patient-påmindelseskortet og den ydre æske fra Cimzia-emballagen med dig, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Cimzia

Hvis lægen har ladet dig injicere dig selv, og du glemmer at tage en injektion, skal du injicere den næste dosis af Cimzia, så snart du kommer i tanke om det. Tal derefter med lægen og injicer følgende doser som anvist.

Hvis du holder op med at bruge Cimzia

Du må ikke stoppe med at bruge Cimzia uden at tale med lægen først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt **STRAKS** lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion (urticaria)
- hævelser i ansigt, hænder, fødder (angioødem)
- besvær med at trække vejret, synke (adskillige årsager til disse symptomer)
- åndenød ved fysisk anstrengelse eller når du ligger ned, eller opsvulmede fødder (hjertesvigt)
- symptomer på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed (pancytopeni, anæmi, lavt antal af blodplader, lavt antal af hvide blodlegemer)
- alvorligt hududslæt. Dette kan vise sig som rødlige målskivelignende pletter eller runde områder ofte med centrale blærer på overkroppen, skællende hud, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne, som kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer. (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lægen **SÅ HURTIGT SOM MULIGT**, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- tegn på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- prikkende fornemmelse
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- bule eller åbent sår, som ikke vil hele

Ovennævnte symptomer kan være tegn på nogle af de nedenstående bivirkninger, som er observeret ved brug af Cimzia:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- bakterieinfektioner på et hvilket som helst sted (pusansamling)
- virusinfektioner (herunder forkølelsessår, helvedesild og influenza)
- feber
- højt blodtryk
- udslæt eller kløe
- hovedpine (herunder migræne)
- sanseforstyrrelser, såsom følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse
- svaghedsfølelse og generel utilpashed
- smerter
- blodsygdomme
- leverproblemer
- reaktioner på injektionsstedet
- kvalme

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske tilstande, herunder allergisk snue og allergiske reaktioner over for lægemidlet (herunder anafylaktisk shock)
- antistof rettet mod normalt væv
- kræft i blod- og lymfesystemet såsom lymfekræft og leukæmi
- kræft i faste organer
- hudkræft, forstadier til hudkræft
- benigne (ikke ondartede) tumorer og cyster (herunder dem i huden)
- hjerteproblemer, herunder svækket hjertemuskel, hjertesvigt, hjertetilfælde, ubehag i brystet eller trykken i brystet, unormal hjerterytme, herunder uregelmæssige hjerteslag
- ødemer (hævelser i ansigtet eller benene)
- lupus (immun-/bindevævssygdom)-symptomer (ledsmerter, hududslæt, lysfølsomhed og feber)
- betændelse i blodårerne
- blodforgiftning (alvorlig infektion, som kan resultere i organsvigt, shock eller død)
- tuberkuloseinfektion
- svampeinfektioner (forekommer når evnen til at bekæmpe infektioner er nedsat)
- sygdomme og betændelse i luftvejene (herunder astma, åndenød, hoste, stoppede bihuler, lungehindebetændelse eller vejtrækningsbesvær)
- maveproblemer, herunder væskeansamling i maven, sår (herunder sår i munden), perforering, oppustethed, betændelse, halsbrand, mavebesvær, mundtørhed
- galdeproblemer
- muskelproblemer herunder øgning af niveauet af muskelenzymer
- ændringer i indholdet af forskellige salte i blodet
- ændringer i kolesterol- og fedtindholdet i blodet
- blodpropper i blodårerne eller lungerne
- blødning eller blå mærker
- ændringer i antallet af blodlegemer, herunder lavt indhold af røde blodlegemer (anæmi), lavt indhold af blodplader i blodet, højt indhold af blodplader
- hævede lymfekirtler
- influenza-lignende symptomer, kuldegysninger, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
- angst og humørforstyrrelser såsom depression, appetitforstyrrelser, vægtændring
- ringen for ørerne (tinnitus)
- følelse/fornemmelse af at snurre rundt (vertigo)
- nær-besvimelse, herunder bevidsthedstab
- nervesygdomme i ekstremiteterne, herunder symptomer på følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse, svimmelhed, skælven
- hudsygdomme såsom nyopstået eller forværring af psoriasis, betændelse i huden (såsom eksem), sygdomme i svedkirtlerne, sår, lysfølsomhed, acne, hårtab, misfarvning, negleløsning, tør hud og læsioner
- nedsat sårheling
- problemer med nyrer og urinveje, herunder svækkelse af nyrefunktionen, blod i urinen og vandladningsforstyrrelser
- forstyrrelse i menstruationscyklus, herunder udebleven blødning eller kraftig eller uregelmæssig blødning
- brystlidelser
- betændelse i øjne eller øjenlåg, synsforstyrrelser, problemer med tårer
- forhøjede blodværdier (forhøjet indhold af basisk fosfatase i blodet)
- forlænget koagulationstid (størkning af blodet)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- kræft i mave-tarm-kanalen, melanom
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom, pneumonitis)
- slagtilfælde, blokering i blodårerne (arteriosklerose), dårligt blodomløb, hvilket gør tæer og fingre følelseløse og blege (Raynauds fænomen), lillafarvet spættet misfarvning af huden, små blodårer nær hudens overflade kan blive synlige

- betændelse i hjertesækken
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- forhøjet indhold af røde blodlegemer i blodet
- forandringer i de hvide blodlegemer i blodet
- stendannelse i galdeblæren
- nyreproblemer (herunder nyrebetændelse)
- immunsygdomme, såsom sarkoidose (udslæt, ledsmerter, feber), serumsygdom, betændelse i fedtvævet, angioneurotisk ødem (hævelse af læberne, ansigtet, svælget)
- sygdomme i skjoldbruskkirtlen (struma, træthed, vægttab)
- forhøjet indhold af jern i kroppen
- forhøjet indhold af urinsyre i blodet
- selvmordsforsøg, mental svækkelse, delirium
- betændelse i hørenerven, synsnerven eller nerverne i ansigtet, dårlig koordinationsevne eller balance
- øget aktivitet i mave-tarm-kanalen
- fistel (en forbindelse mellem to organer) (kan opstå hvor som helst)
- orale forstyrrelser, såsom smerter ved synkning
- afskalning af huden, dannelse af blærer, forandringer i hårstrukturen
- seksuel funktionsforstyrrelse
- kramper
- forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (ses som hududslæt med muskelsvaghed)
- Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige symptomer såsom utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- betændt hududslæt (erythema multiforme)
- Lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- multipel sclerose*
- Guillain-Barré syndrom*
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft)*
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden.

*Disse bivirkninger er blevet forbundet med den type lægemidler, som Cimzia tilhører, men hyppigheden med Cimzia er ikke kendt.

Andre bivirkninger

Følgende ikke almindelige bivirkninger er forekommet, når Cimzia er blevet brugt til behandling af andre sygdomme:

- gastrointestinal stenose (forsnævring i en del af fordøjelsessystemet).
- gastrointestinal obstruktion (blokering i mave-tarm-kanalen).
- generel svækkelse af den fysiske helbredstilstand.
- spontan abort.
- azoospermi (manglende sædproduktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og sprøjten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De fyldte sprøjter kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** de fyldte sprøjter **bruges eller kasseres**.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cimzia indeholder:

- Aktivt stof: certolizumab pegol. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæske (se "Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid" i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Cimzia leveres som en injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte, der er klar til brug. Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning.

En Cimzia-pakning indeholder:

- To fyldte sprøjter med opløsning og
- To alkoholservietter (til rensning af det valgte injektionsområde).

Fås i pakninger a 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter, en multipakning indeholdende 6 (3 pakninger a 2) fyldte sprøjter og 6 (3 pakninger a 2) alkoholservietter, og en multipakning indeholdende 10 (5 pakninger a 2) fyldte sprøjter og 10 (5 pakninger a 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

ЮСИБИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BRUGERVEJLEDNING TIL CIMZIA INJEKTION MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Efter passende oplæring, kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven. Nedenstående vejledning forklarer, hvordan Cimzia skal injiceres. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller sundhedspersonale vil instruere dig i selv-injektionsteknik. Forsøg ikke at selv-injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal forberede og give injektionen.

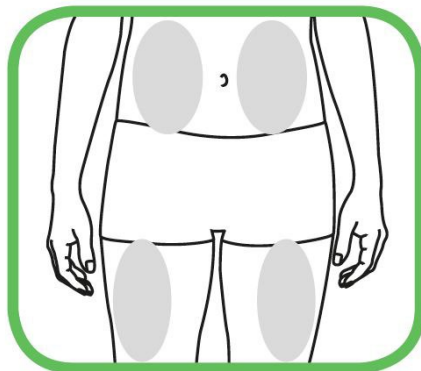
Denne injektion bør ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte.

1. Forberedelse

- Tag Cimzia-pakningen ud af køleskabet.
 - Hvis forseglingen mangler eller er brudt – anvend ikke Cimzia, kontakt apotekspersonalet.
- Tag følgende ting fra Cimzia-pakningen og læg dem på et rent, jævnt underlag:
 - En eller to fyldt(e) sprøjte(r), afhængigt af hvilken dosis du har fået ordineret
 - En eller to alkoholserviet(ter)
- Se på udløbsdatoen på sprøjten og pakningen. Brug ikke Cimzia efter den udløbsdato, der står på pakningen og sprøjten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Lad den fyldte sprøjte opnå stuetemperatur. Dette tager 30 minutter. Dette vil være medvirkende til at mindske ubehag under injektionen.
 - Opvarm ikke den fyldte sprøjte – lad den selv opnå stuetemperatur.
- Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
- Vask dine hænder grundigt.

2. Valg og forberedelse af injektionssted

- Vælg et sted på låret eller maven.



- Hver ny injektion skal gives på et andet sted end det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, har blå mærker eller er hård.
 - Tør injektionsstedet med den medfølgende alkoholserviet med en cirkulær bevægelse indefra og ud.
 - Berør ikke området igen før injektionen.

3. Injektion

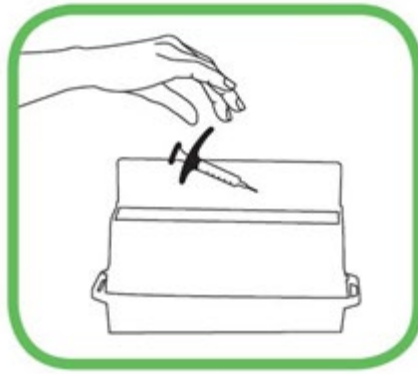
- Ryst ikke sprøjten.
-  Kontroller medicinen i sprøjten.
 - Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.
 - Der kan være luftbobler. Det er normalt. Subkutan injicering af injektionsvæske med luftbobler er uskadelig.
- Fjern hættten fra nålen ved at trække den lige af. Vær omhyggelig med ikke at berøre nålen eller lade nålen røre nogen overflade. Buk ikke nålen.
- Injicér senest 5 minutter efter, kanylehætten er taget af.
- Klem forsigtigt med én hånd om det rensede hudområde og hold fast.



- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45 grader mod huden.
- Pres nålen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden.
- Pres stemplet ned for at injicere opløsningen. Det kan tage op til 10 sekunder at tømme sprøjten.
- Når sprøjten er tom, trækkes nålen forsigtigt ud af huden i samme vinkel, som da den blev stukket ind.
- Slip huden med den første hånd.
- Brug et stykke gaze og pres på injektionsstedet i nogle få sekunder:
 - Gnid ikke på injektionsstedet.
 - Du kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et lille plaster.

4. Efter anvendelse

- Genbrug ikke sprøjten og sæt ikke hættten tilbage på nålen.
- Efter injektion, skal den/de brugte sprøjte(r) straks bortskaffes i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.



- Opbevar beholderen utilgængeligt for børn.
- Hvis den dosis, din læge har ordineret, kræver, at du indgiver endnu en injektion, skal du gentage injektionsproceduren startende fra trin 2.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse
certolizumab pegol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Cimzia til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia
3. Sådan indgives Cimzia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lægen vil også give dig et patient-påmindelseskort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Cimzia. Hav altid dette patient-påmindelseskort på dig.

1. Virkning og anvendelse

Cimzia indeholder certolizumab pegol, som er et fragment af et humant antistof. Antistoffer er proteiner, der genkender og binder sig til visse andre proteiner. Cimzia bindes til et specielt protein, som kaldes tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α). Derved blokeres denne TNF α af Cimzia, og det sænker inflammationssygdomme som f.eks. i reumatoid arthritis, aksial spondylarthritis, psoriasisarthritis og psoriasis. Medicin, som bindes til TNF- α , kaldes også TNF-blokkere.

Cimzia anvendes til voksne ved følgende inflammatoriske sygdomme (sygdomme med betændelseslignende reaktioner):

- **reumatoid arthritis,**
- **aksial spondyloarthritis** (herunder ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen),
- **psoriasisarthritis**
- **plaque psoriasis.**

Reumatoid arthritis

Cimzia anvendes til behandling af reumatoid arthritis. Reumatoid arthritis er en sygdom med inflammation i leddene. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, er det muligt, at du først får andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia i kombination med methotrexat til behandling af din reumatoid arthritis. Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene. Cimzia i kombination med methotrexat kan også anvendes til behandling af alvorlig, aktiv og fremskridende reumatoid arthritis uden forudgående behandling med methotrexat eller andre lægemidler.

Cimzia i kombination med methotrexat anvendes for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- bremse skader på brusk og knogler i leddene, som er forårsaget af sygdommen,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen

Cimzia anvendes til behandling af alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen (undertiden benævnt som ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis). Dette er sygdomme med inflammation i rygsøjlen. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Psoriasisarthritis

Cimzia anvendes til behandling af aktiv psoriasisarthritis. Psoriasisarthritis er en sygdom med inflammation i leddene, som regel ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisarthritis vil du først få andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia samtidig med methotrexat for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

Cimzia bruges til at behandle moderat til svær plaque psoriasis. Plaque psoriasis er en inflammatorisk sygdom i huden og kan også påvirke din hovedbund og negle.

Cimzia bruges til at reducere hudinflammation og andre tegn og symptomer på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia

Brug IKKE Cimzia

- Hvis du er **ALLERGISK** over for certolizumab pegol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder aktiv **TUBERKULOSE** (TB).
- Hvis du har moderat til alvorligt **HJERTESVIGT**. Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen før behandlingen med Cimzia, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

Allergiske reaktioner

- Hvis du oplever **ALLERGISKE REAKTIONER**, såsom trykken i brystet, hiven efter vejret, svimmelhed, hævelser eller udslæt, skal du stoppe med at bruge Cimzia og **STRAKS** kontakte lægen. Nogle af disse reaktioner kan opstå efter første indgift af Cimzia.
- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for latex.

Infektioner

- Hvis du har haft **TILBAGEVENDENDE** eller **OPPORTUNISTISKE INFEKTIONER** (infektioner som kun fremkommer, hvis du er særligt disponeret) eller andre tilstande, som øger infektionsrisikoen (såsom behandling med immunsuppressive lægemidler, som er medicin, der kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner).
- Hvis du har en infektion, eller hvis du udvikler symptomer, såsom feber, sår, træthed eller tandproblemer. Det er muligt, at du nemmere får en infektion, herunder alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende infektioner, mens du er i behandling med Cimzia.

- Der er blevet indberettet tilfælde af TUBERKULOSE (TB) hos patienter, som blev behandlet med Cimzia. Lægen vil undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Cimzia. Dette vil omfatte en grundig undersøgelse af dine tidligere sygdomme, et røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulintest. Udførelsen af disse undersøgelser bør noteres på dit patient-påmindelseskort. Hvis der diagnosticeres inaktiv (latent) tuberkulose, skal du måske have medicin mod tuberkulose, før du begynder på behandling med Cimzia. I sjældne tilfælde kan tuberkulose udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har haft tuberkulose. Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, ligegyldighed, mild feber) eller en hvilken som helst anden infektion under eller efter behandlingen med Cimzia, skal du straks fortælle det til lægen.
- Hvis du har risiko for at få, er bærer af eller har aktiv HEPATITIS B VIRUS (HBV)-infektion, kan Cimzia forøge risikoen for reaktivering, hos personer der bærer denne virus. Hvis dette gælder for dig, skal du stoppe med at anvende Cimzia. Din læge vil teste dig for HBV, før behandling med Cimzia påbegyndes.

Hjertesvigt

- Hvis du har let HJERTESVIGT og du er i behandling med Cimzia, skal status for dit hjertesvigt følges nøje af lægen. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks. åndenød eller opsvulmede fødder), skal du straks kontakte lægen. Lægen kan vælge at stoppe behandlingen.

Kræft

- Det er ualmindeligt, men tilfælde af visse former for KRÆFT er blevet set hos patienter behandlet med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan i forhold til gennemsnittet have øget risiko for at få en kræfttype, som kaldes lymfomer, som påvirker lymfesystemet. Hvis du tager Cimzia, kan risikoen for at få lymfekræft eller andre former for kræft øges. Desuden er der observeret ualmindelige tilfælde af non-melanom hudkræft hos patienter, som tog Cimzia. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen med Cimzia, eller hvis eksisterende hudlæsioner forandrer udseende.
- Hos børn og unge, som tager TNF-blokerende midler, har der været tilfælde af kræft, herunder usædvanlige typer, som undertiden har været dødelige (se nedenfor under "Børn og unge").

Andre sygdomme

- Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller storrygere kan have en øget risiko for kræft ved behandling med Cimzia. Hvis du har KOL eller er storryger, skal du drøfte med lægen, om behandling med en TNF-blokker er hensigtsmæssig for dig.
- Hvis du har en sygdom i nervesystemet, såsom multipel sklerose, vil din læge beslutte, om du skal bruge Cimzia.
- Hos nogle patienter producerer kroppen ikke tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis du får feber, som ikke forsvinder, blå mærker, bløder meget let eller er meget bleg, skal du straks kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.
- Det er ualmindeligt, men symptomer på en sygdom som kaldes lupus (f.eks. vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed) kan forekomme. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.

Vaccinationer

- Tal med lægen hvis du har fået eller skal have en vaccination. Du må ikke få visse (levende) vacciner under behandling med Cimzia.
- Visse vaccinationer kan medføre infektion. Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have øget risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter den sidste dosis,

du fik under din graviditet. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, så de kan afgøre, hvornår dit barn kan blive vaccineret.

Operationer eller tandbehandling

- Tal med lægen hvis du skal have foretaget operationer eller tandbehandling. Fortæl det til kirurgen eller tandlægen, som skal udføre behandlingen, at du får behandling med Cimzia ved at vise dem dit patient-påmindelseskort.

Børn og unge

Cimzia anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Cimzia

Du bør **IKKE** bruge Cimzia, hvis du bruger følgende medicin til behandling af reumatoid arthritis:

- anakinra
- abatacept

Hvis du har spørgsmål, så kontakt lægen.

Cimzia kan bruges samtidig med:

- methotrexat,
- kortikosteroider, eller
- smertestillende medicin, herunder non-steroid antiinflammatoriske stoffer (også kaldet NSAIDer).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Cimzia bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du tale med din læge om brugen af passende prævention, mens du bruger Cimzia. For kvinder der planlægger at blive gravide, kan prævention overvejes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia.

Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, inden dit barn bliver vaccineret (se afsnittet om vaccinationer for yderligere oplysninger).

Cimzia kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (herunder følelsen af, at rummet drejer rundt, sløret syn eller træthed) kan forekomme, efter du har taget Cimzia.

Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 400 mg, dvs. den er stort set "natriumfri".

3. Sådan indgives Cimzia

Du vil få Cimzia af din læge eller sygeplejerske på et hospital eller en klinik.

Reumatoid arthritis

- **Startdosis** til voksne med reumatoid arthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Aksial spondyloarthritis

- **Startdosis** til voksne med aksial spondyloarthritis er 400 mg givet ved **uge 0, 2 og 4**.
 - Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge (fra uge 6) eller 400 mg hver 4. uge (fra uge 8), som anvist af lægen. Hvis du har fået Cimzia i mindst et år og responderer på lægemidlet, kan din læge ordinere en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge.

Psoriasisarthritis

- **Startdosis** til voksne med psoriasisarthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

- **Startdosis** til voksne med plaque psoriasis er 400 mg hver 2. uge givet i **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 2. uge som anvist af lægen.

Sådan gives Cimzia

Cimzia indgives sædvanligvis af en speciallæge eller sundhedspersonale. Cimzia indgives som enten én (200 mg dosis) eller to injektioner (400 mg dosis) under huden (subkutan brug, forkortelse s.c.). Der injiceres sædvanligvis i låret eller maven. Du må imidlertid ikke injicere på steder, hvor huden er rød, øm, har blå mærker eller er hård.

Hvis du får for meget Cimzia

Da du får denne medicin af din læge eller sygeplejerske, er det usandsynligt, at du vil få for meget. Tag altid patient-påmindelseskortet med dig.

Hvis du har glemt at bruge Cimzia

Hvis du glemmer eller springer en aftale over, hvor Cimzia gives, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt **STRAKS** lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion (urticaria)
- hævelser i ansigt, hænder, fødder (angioødem)
- besvær med at trække vejret, synke (adskillige årsager til disse symptomer)
- åndenød ved fysisk anstrengelse eller når du ligger ned, eller opsvulmede fødder (hjertesvigt)
- symptomer på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed (pancytopeni, anæmi, lavt antal af blodplader, lavt antal af hvide blodlegemer)
- alvorligt hududslæt. Disse kan vise sig som rødlige målskivelignende pletter eller runde områder ofte med centrale blærer på overkroppen, skællende hud, sår i mund, hals, næse,

kønsorganer og øjne som kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer. (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lægen **SÅ HURTIGT SOM MULIGT**, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- tegn på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- prikkende fornemmelse
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- bule eller åbent sår, som ikke vil hele

Ovennævnte symptomer kan være tegn på nogle af de nedenstående bivirkninger, som er observeret ved brug af Cimzia:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- bakterieinfektioner på et hvilket som helst sted (pusansamling)
- virusinfektioner (herunder forkølelsessår, helvedesild og influenza)
- feber
- højt blodtryk
- udslæt eller kløe
- hovedpine (herunder migræne)
- sanseforstyrrelser, såsom følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse
- svaghedsfølelse og generel utilpashed
- smerter
- blodsygdomme
- leverproblemer
- reaktioner på injektionsstedet
- kvalme

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske tilstande, herunder allergisk snue og allergiske reaktioner over for lægemidlet (herunder anafylaktisk shock)
- antistof rettet mod normalt væv
- kræft i blod- og lymfesystemet såsom lymfekræft og leukæmi
- kræft i faste organer
- hudkræft, forstadier til hudkræft
- benigne (ikke ondartede) tumorer og cyster (herunder dem i huden)
- hjerteproblemer, herunder svækket hjertemuskel, hjertesvigt, hjertetilfælde, ubehag i brystet eller trykken i brystet, unormal hjerterytme, herunder uregelmæssige hjerteslag
- ødemer (hævelser i ansigtet eller benene)
- lupus (immun-/bindevævssygdom)-symptomer (ledsmerter, hududslæt, lysfølsomhed og feber)
- betændelse i blodårerne
- blodforgiftning (alvorlig infektion, som kan resultere i organsvigt, shock eller død)
- tuberkuloseinfektion
- svampeinfektioner (forekommer når evnen til at bekæmpe infektioner er nedsat)
- sygdomme og betændelse i luftvejene (herunder astma, åndenød, hoste, stoppede bihuler, lungehindebetændelse eller vejtrækningsbesvær)
- maveproblemer, herunder væskeansamling i maven, sår (herunder sår i munden), perforering, oppustethed, betændelse, halsbrand, mavebesvær, mundtørhed
- galdeproblemer
- muskelproblemer herunder øgning af niveauet af muskelenzymer
- ændringer i indholdet af forskellige salte i blodet
- ændringer i kolesterol- og fedtindholdet i blodet

- blodpropper i blodårerne eller lungerne
- blødning eller blå mærker
- ændringer i antallet af blodlegemer, herunder lavt indhold af røde blodlegemer (anæmi), lavt indhold af blodplader i blodet, højt indhold af blodplader
- hævede lymfekirtler
- influenza-lignende symptomer, kuldegysninger, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
- angst og humørforstyrrelser såsom depression, appetitforstyrrelser, vægtændring
- ringen for ørerne (tinnitus)
- følelse/fornemmelse af at snurre rundt (vertigo)
- nær-besvimelse, herunder bevidsthedstab
- nervesygdomme i ekstremiteterne, herunder symptomer på følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse, svimmelhed, skælven
- hudsygdomme såsom nyopstået eller forværring af psoriasis, betændelse i huden (såsom eksem), sygdomme i svedkirtlerne, sår, lysfølsomhed, acne, hårtab, misfarvning, negleløsning, tør hud og læsioner
- nedsat sårheling
- problemer med nyrer og urinveje, herunder svækkelse af nyrefunktionen, blod i urinen og vandladningsforstyrrelser
- forstyrrelse i menstruationscyklus, herunder udebleven blødning eller kraftig eller uregelmæssig blødning
- brystlidelser
- betændelse i øjne eller øjenlåg, synsforstyrrelser, problemer med tårer
- forhøjede blodværdier (forhøjet indhold af basisk fosfatase i blodet)
- forlænget koagulationstid (størkning af blodet)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- kræft i mave-tarm-kanalen, melanom
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom, pneumonitis)
- slagtilfælde, blokering i blodårerne (arteriosklerose), dårligt blodomløb, hvilket gør tæer og fingre følelsesløse og blege (Raynauds fænomen), lillafarvet spættet misfarvning af huden, små blodårer nær hudens overflade kan blive synlige
- betændelse i hjertesækken
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- forhøjet indhold af røde blodlegemer i blodet
- forandringer i de hvide blodlegemer i blodet
- stendannelse i galdeblæren
- nyreproblemer (herunder nyrebetændelse)
- immunsygdomme, såsom sarkoidose (udslæt, ledsmerter, feber), serumsygdom, betændelse i fedtvævet, angioneurotisk ødem (hævelse af læberne, ansigtet, svælget)
- sygdomme i skjoldbruskkirtlen (struma, træthed, vægttab)
- forhøjet indhold af jern i kroppen
- forhøjet indhold af urinsyre i blodet
- selvmordsforsøg, mental svækkelse, delirium
- betændelse i hørenerven, synsnerven eller nerverne i ansigtet, dårlig koordinationsevne eller balance
- øget aktivitet i mave-tarm-kanalen
- fistel (en forbindelse mellem to organer) (kan opstå hvor som helst)
- orale forstyrrelser, såsom smerter ved synkning
- afskalning af huden, dannelse af blærer, forandringer i hårstrukturen
- seksuel funktionsforstyrrelse
- kramper
- forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (ses som hududslæt med muskelsvaghed)

- Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige symptomer såsom utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- betændt hududslæt (erythema multiforme)
- Lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- multipel sclerose*
- Guillain-Barré syndrom*
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft)*
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden.

*Disse bivirkninger er blevet forbundet med den type lægemidler, som Cimzia tilhører, men hyppigheden med Cimzia er ikke kendt.

Andre bivirkninger

Følgende ikke almindelige bivirkninger er forekommet, når Cimzia er blevet brugt til behandling af andre sygdomme:

- gastrointestinal stenose (forsnævring i en del af fordøjelsessystemet).
- gastrointestinal obstruktion (blokering i mave-tarm-kanalen).
- generel svækkelse af den fysiske helbredstilstand.
- spontan abort.
- azoospermi (manglende sædproduktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og sprøjten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De fyldte sprøjter kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** de fyldte sprøjter **bruges eller kasseres**.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cimzia indeholder:

- Aktivt stof: certolizumab pegol. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæske (se ”Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid” i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Cimzia leveres som en injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte, der er klar til brug. Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning.

En Cimzia-pakning indeholder:

- To fyldte sprøjter med kanylebeskyttelse med opløsning og
- To alkoholservietter (til rensning af det valgte injektionsområde).

Fås i pakning a 2 fyldte sprøjter og 2 alkoholservietter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

ЮСИБИБългарияЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Andre informationskilder

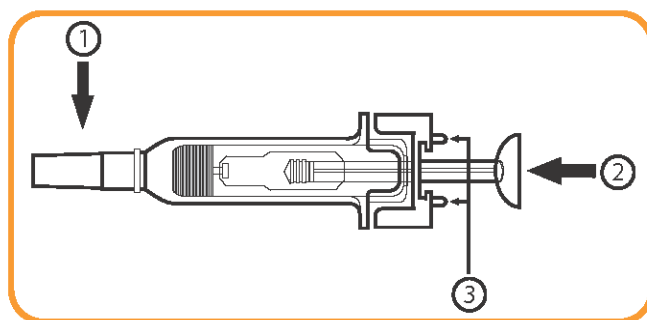
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**BRUGERVEJLEDNING TIL CIMZIA INJEKTION MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED KANYLEBESKYTTELSE**

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan Cimzia skal injiceres. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.

Denne injektionsvæske må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte.

Nedenfor ses en figur, som viser den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskyttelse.



Figur 1

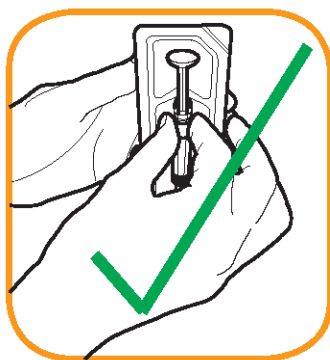
- 1: Kanylehætte
- 2: Stempelhoved
- 3: Aktiveringsclips til kanylebeskyttelse

Til hver injektion skal du bruge:

- 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse
- 1 alkoholserviet

1. Forberedelse

- Tag Cimzia-pakningen ud af køleskabet.
 - Hvis forseglingen mangler eller er brudt – anvend ikke Cimzia, kontakt apotekspersonalet.
- Tag følgende ting fra Cimzia-pakningen og læg dem på et rent, jævnt underlag:
 - En eller to fyldt(e) sprøjte(r), afhængigt af hvilken dosis du har fået ordineret
 - En eller to alkoholserviet(ter)
- Se på udløbsdatoen på pakningen og dosispakningen. Brug ikke Cimzia efter den udløbsdato, der står på kartonen og dosispakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Lad den fyldte sprøjte opnå stuetemperatur. Dette tager 30 minutter. Dette vil være medvirkende til at mindske ubehag under injektionen. Opvarm ikke medicinen – lad den selv opnå stuetemperatur.
- Tag den fyldte sprøjte ud af dosispakningen ud ved at gribe om sprøjtes cylinder som vist på Figur 2. **Rør IKKE ved aktiveringsclipsen til kanylebeskyttelsen (se punkt 3 på Figur 1), når sprøjten tages ud (som vist på Figur 3).** Hvis du rører ved aktiveringsclipsen, risikerer du, at nålen dækkes af kanylebeskyttelsen for tidligt.



Figur 2



Figur 3

- Brug ikke sprøjten, hvis den har været tabt uden emballage.
- Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
- Vask dine hænder grundigt.

2. Valg og forberedelse af injektionssted

- Vælg et sted på låret eller maven.
- Hver ny injektion skal gives på et andet sted end det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, har blå mærker eller er hård.
 - Tør injektionsstedet med den medfølgende alkoholserviet med en cirkulær bevægelse indefra og ud.
 - Berør ikke området igen før injektionen.
 - Injicér ikke, før huden er tør.

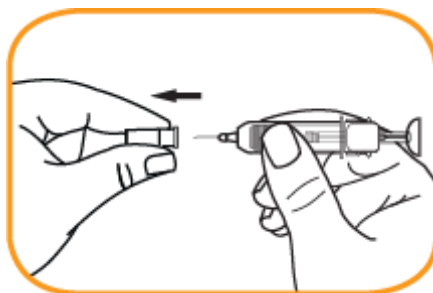
3. Injektion

- Ryst ikke sprøjten.

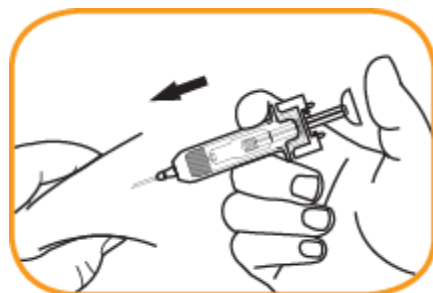


Kontroller medicinen i sprøjten.

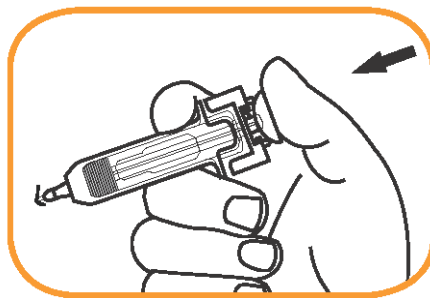
- Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.
 - Der kan være luftbobler. Det er normalt. Subkutan injicering af injektionsvæske med luftbobler er uskadelig.
- Fjern kanylehætten fra nålen ved at trække den lige af. Vær omhyggelig med ikke at berøre nålen eller lade nålen røre nogen overflade. **Rør IKKE ved aktiveringsclipsen til kanylebeskyttelsen (se punkt 3 på Figur 1). Hvis du rører ved aktiveringsclipsen, risikerer du, at nålen dækkes af kanylebeskyttelsen for tidligt.** Injicér senest 5 minutter efter, kanylehætten er taget af.



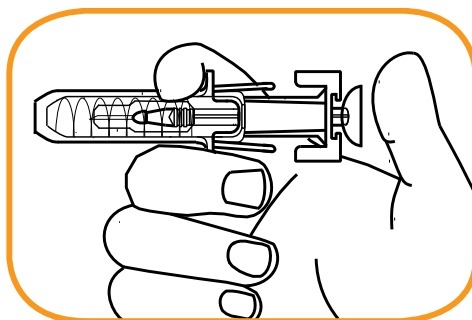
- Klem forsigtigt med én hånd om det rensede hudområde og hold fast.
- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45 grader mod huden.
- Pres nålen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse.



- Slip huden.
- Pres stemplet helt ned, indtil **hele dosen** er injiceret, og stempelhovedet står mellem de 2 aktiveringsclips til kanylebeskyttelsen. Det kan tage op til 10 sekunder at tømme sprøjten.



- Når sprøjten er tom, trækkes nålen forsigtigt ud af huden i samme vinkel, som da den blev stukket ind.
- Fjern tommelfingeren fra stempelhovedet. Den tomme sprøjte og nålen vil **automatisk trække sig op i cylinderen** og låse sig fast.
- Nådens sikkerhedsanordning aktiveres ikke, medmindre hele dosen er injiceret.



- Brug et stykke gaze og pres på injektionsstedet i nogle få sekunder:
 - Gnid ikke på injektionsstedet.
 - Du kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et lille plaster.

4. Efter anvendelse

- Genbrug ikke sprøjten.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
- Hvis den dosis, din læge har ordineret, kræver, at du indgiver endnu en injektion, skal du gentage injektionsproceduren startende fra trin 2.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

certolizumab pegol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Cimzia til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia
3. Sådan skal du bruge Cimzia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lægen vil også give dig et patient-påmindelseskort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Cimzia. Hav altid dette patient-påmindelseskort på dig.

1. Virkning og anvendelse

Cimzia indeholder certolizumab pegol, som er et fragment af et humant antistof. Antistoffer er proteiner, der genkender og binder sig til visse andre proteiner. Cimzia bindes til et specielt protein, som kaldes tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α). Derved blokeres denne TNF α af Cimzia, og det sænker inflammationssygdomme som f.eks. i reumatoid arthritis, aksial spondylarthritis, psoriasisarthritis og psoriasis. Medicin, som bindes til TNF- α , kaldes også TNF-blokkere.

Cimzia anvendes til voksne ved følgende inflammatoriske sygdomme (sygdomme med betændelseslignende reaktioner):

- **reumatoid arthritis,**
- **aksial spondyloarthritis** (herunder ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen),
- **psoriasisarthritis,**
- **plaque psoriasis.**

Reumatoid arthritis

Cimzia anvendes til behandling af reumatoid arthritis. Reumatoid arthritis er en sygdom med inflammation i leddene. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, er det muligt, at du først får andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia i kombination med methotrexat til behandling af din reumatoid arthritis. Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Cimzia i kombination med methotrexat kan også anvendes til behandling af alvorlig, aktiv og fremskridende reumatoid arthritis uden forudgående behandling med methotrexat eller andre lægemidler.

Cimzia i kombination med methotrexat anvendes for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- bremse skader på brusk og knogler i leddene, som er forårsaget af sygdommen,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen

Cimzia anvendes til behandling af alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen (undertiden benævnt som ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis). Dette er sygdomme med inflammation i rygsøjlen. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Psoriasisarthritis

Cimzia anvendes til behandling af aktiv psoriasisarthritis. Psoriasisarthritis er en sygdom med inflammation i leddene, som regel ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisarthritis vil du først få andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia samtidig med methotrexat for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

Cimzia bruges til at behandle moderat til svær plaque psoriasis. Plaque psoriasis er en inflammatorisk sygdom i huden og kan også påvirke din hovedbund og negle.

Cimzia bruges til at reducere hudinflammation og andre tegn og symptomer på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia

Brug IKKE Cimzia

- Hvis du er **ALLERGISK** over for certolizumab pegol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder aktiv **TUBERKULOSE** (TB).
- Hvis du har moderat til alvorligt **HJERTESVIGT**. Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen før behandlingen med Cimzia, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

Allergiske reaktioner

- Hvis du oplever **ALLERGISKE REAKTIONER**, såsom trykken i brystet, hiven efter vejret, svimmelhed, hævelser eller udslæt, skal du stoppe med at bruge Cimzia og **STRAKS** kontakte lægen. Nogle af disse reaktioner kan opstå efter første indgift af Cimzia.
- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for latex.

Infektioner

- Hvis du har haft **TILBAGEVENDENDE eller OPPORTUNISTISKE INFEKTIONER** (infektioner som kun fremkommer, hvis du er særligt disponeret) eller andre tilstande, som øger infektionsrisikoen (såsom behandling med immunsuppressive lægemidler, som er medicin, der kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner).
- Hvis du har en infektion, eller hvis du udvikler symptomer, såsom feber, sår, træthed eller tandproblemer. Det er muligt, at du nemmere får en infektion, herunder alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende infektioner, mens du er i behandling med Cimzia.

- Der er blevet indberettet tilfælde af **TUBERKULOSE (TB)** hos patienter, som blev behandlet med Cimzia. Lægen vil undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Cimzia. Dette vil omfatte en grundig undersøgelse af dine tidligere sygdomme, et røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulintest. Udførelsen af disse undersøgelser bør noteres på dit patient-påmindelseskort. Hvis der diagnosticeres inaktiv (latent) tuberkulose, skal du måske have medicin mod tuberkulose, før du begynder på behandling med Cimzia. I sjældne tilfælde kan tuberkulose udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har haft tuberkulose. Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, ligegyldighed, mild feber) eller en hvilken som helst anden infektion under eller efter behandlingen med Cimzia, skal du straks fortælle det til lægen.
- Hvis du har risiko for at få, er bærer af eller har aktiv **HEPATITIS B VIRUS (HBV)**-infektion, kan Cimzia forøge risikoen for reaktivering, hos personer der bærer denne virus. Hvis dette gælder for dig, skal du stoppe med at anvende Cimzia. Din læge vil teste dig for HBV, før behandling med Cimzia påbegyndes.

Hjertesvigt

- Hvis du har let **HJERTESVIGT** og du er i behandling med Cimzia, skal status for dit hjertesvigt følges nøje af lægen. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks. åndenød eller opsvulmede fødder), skal du straks kontakte lægen. Lægen kan vælge at stoppe behandlingen.

Kræft

- Det er ualmindeligt, men tilfælde af visse former for **KRÆFT** er blevet set hos patienter behandlet med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan i forhold til gennemsnittet have øget risiko for at få en kræfttype, som kaldes lymfomer, som påvirker lymfesystemet. Hvis du tager Cimzia, kan risikoen for at få lymfekræft eller andre former for kræft øges. Desuden er der observeret ualmindelige tilfælde af non-melanom hudkræft hos patienter, som tog Cimzia. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen med Cimzia, eller hvis eksisterende hudlæsioner forandrer udseende.
- Hos børn og unge, som tager TNF-blokerende midler, har der været tilfælde af kræft, herunder usædvanlige typer, som undertiden har været dødelige (se nedenfor under "Børn og unge").

Andre sygdomme

- Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller storrygere kan have en øget risiko for kræft ved behandling med Cimzia. Hvis du har KOL eller er storryger, skal du drøfte med lægen, om behandling med en TNF-blokker er hensigtsmæssig for dig.
- Hvis du har en sygdom i nervesystemet, såsom multipel sklerose, vil din læge beslutte, om du skal bruge Cimzia.
- Hos nogle patienter producerer kroppen ikke tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis du får feber, som ikke forsvinder, blå mærker, bløder meget let eller er meget bleg, skal du straks kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.
- Det er ualmindeligt, men symptomer på en sygdom som kaldes lupus (f.eks. vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed) kan forekomme. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.

Vaccinationer

- Tal med lægen hvis du har fået eller skal have en vaccination. Du må ikke få visse (levende) vacciner under behandling med Cimzia.
- Visse vaccinationer kan medføre infektion. Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have øget risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter den sidste dosis, du fik under din graviditet. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, så de kan afgøre, hvornår dit barn kan blive vaccineret.

Operationer eller tandbehandling

- Tal med lægen hvis du skal have foretaget operationer eller tandbehandling. Fortæl det til kirurgen eller tandlægen, som skal udføre behandlingen, at du får behandling med Cimzia ved at vise dem dit patient-påmindelseskort.

Børn og unge

Cimzia anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Cimzia

Du bør **IKKE** bruge Cimzia, hvis du bruger følgende medicin til behandling af reumatoid arthritis:

- anakinra
- abatacept

Hvis du har spørgsmål, så kontakt lægen.

Cimzia kan bruges samtidig med:

- methotrexat,
- kortikosteroider, eller
- smertestillende medicin, herunder non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (også kaldet NSAID'er).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Cimzia bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du tale med din læge om brugen af passende prævention, mens du bruger Cimzia. For kvinder der planlægger at blive gravide, kan prævention overvejes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia.

Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, inden dit barn bliver vaccineret (se afsnittet om vaccinationer for yderligere oplysninger).

Cimzia kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (herunder følelsen af, at rummet drejer rundt, sløret syn eller træthed) kan forekomme, efter du har taget Cimzia.

Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 400 mg, dvs. den er stort set "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Cimzia

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Reumatoid arthritis

- **Startdosis** til voksne med reumatoid arthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Aksial spondyloarthritis

- **Startdosis** til voksne med aksial spondyloarthritis er 400 mg givet ved **uge 0, 2 og 4**.
 - Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge (fra uge 6) eller 400 mg hver 4. uge (fra uge 8), som anvist af lægen. Hvis du har fået Cimzia i mindst et år og responderer på lægemidlet, kan din læge ordinere en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge.

Psoriasisarthritis

- **Startdosis** til voksne med psoriasisarthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

- **Startdosis** til voksne med plaque psoriasis er 400 mg hver 2. uge givet i **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en dosis på 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 2. uge som anvist af lægen.

Sådan gives Cimzia

Cimzia indgives sædvanligvis af en speciallæge eller sundhedspersonale. Cimzia indgives som enten én (200 mg dosis) eller to injektioner (400 mg dosis) under huden (subkutan brug, forkortes s.c.). Der injiceres sædvanligvis i låret eller maven. Du må imidlertid ikke injicere på steder, hvor huden er rød, øm, har blå mærker eller er hård.

Vejledning til selvinjektion af Cimzia

Efter passende oplæring kan lægen lade dig injicere Cimzia selv. Læs venligst vejledningen om hvordan Cimzia injiceres i slutningen af denne indlægsseddel.

Hvis lægen har givet dig tilladelse til selvinjektion, bør du følge op med lægen, før du går videre til at selvinjicere:

- efter 12 uger, hvis du har reumatoid arthritis, aksial spondyloarthritis eller psoriasisarthritis, eller
- efter 16 uger, hvis du har plaque psoriasis.

Det er for at give lægen mulighed for at vurdere, om Cimzia virker for dig, eller om der skal overvejes en anden behandling.

Hvis du har brugt for meget Cimzia

Hvis lægen har ladet dig injicere dig selv, og du ved en fejltagelse har injiceret Cimzia hyppigere end ordineret, skal du fortælle det til lægen. Tag altid patient-påmindelseskortet og den ydre æske fra Cimzia-emballagen med dig, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Cimzia

Hvis lægen har ladet dig injicere dig selv, og du glemmer at tage en injektion, skal du injicere den næste dosis af Cimzia, så snart du kommer i tanke om det. Injicer derefter de følgende doser som foreskrevet. Tal derefter med lægen og injicer følgende doser som anvist.

Hvis du holder op med at bruge Cimzia

Du må ikke stoppe med at bruge Cimzia uden at tale med lægen først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt **STRAKS** lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion (urticaria)
- hævelser i ansigt, hænder, fødder (angioødem)
- besvær med at trække vejret, synke (adskillige årsager til disse symptomer)
- åndenød ved fysisk anstrengelse eller når du ligger ned, eller opsvulmede fødder (hjertesvigt)
- symptomer på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed (pancytopeni, anæmi, lavt antal af blodplader, lavt antal af hvide blodlegemer)
- alvorligt hududslæt. Disse kan vise sig som rødlige målskivelignende pletter eller runde områder ofte med centrale blærer på overkroppen, skællende hud, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne som kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer. (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lægen **SÅ HURTIGT SOM MULIGT**, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- tegn på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- prikkende fornemmelse
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- bule eller åbent sår, som ikke vil hele

Ovennævnte symptomer kan være tegn på nogle af de nedenstående bivirkninger, som er observeret ved brug af Cimzia:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- bakterieinfektioner på et hvilket som helst sted (pusansamling)
- virusinfektioner (herunder forkølelsessår, helvedesild og influenza)
- feber
- højt blodtryk
- udslæt eller kløe
- hovedpine (herunder migræne)
- sanseforstyrrelser, såsom følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse
- svaghedsfølelse og generel utilpashed
- smerter
- blodsygdomme
- leverproblemer
- reaktioner på injektionsstedet
- kvalme

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske tilstande, herunder allergisk snue og allergiske reaktioner over for lægemidlet (herunder anafylaktisk shock)
- antistof rettet mod normalt væv
- kræft i blod- og lymfesystemet såsom lymfekræft og leukæmi
- kræft i faste organer
- hudkræft, forstadier til hudkræft
- benigne (ikke ondartede) tumorer og cyster (herunder dem i huden)
- hjerteproblemer, herunder svækket hjertemuskel, hjertesvigt, hjertetilfælde, ubehag i brystet eller trykken i brystet, unormal hjerterytme, herunder uregelmæssige hjerteslag
- ødemer (hævelser i ansigtet eller benene)
- lupus (immun-/bindevævssygdom)-symptomer (ledsmerter, hududslæt, lysfølsomhed og feber)
- betændelse i blodårerne
- blodforgiftning (alvorlig infektion, som kan resultere i organsvigt, shock eller død)
- tuberkuloseinfektion
- svampeinfektioner (forekommer når evnen til at bekæmpe infektioner er nedsat)
- sygdomme og betændelse i luftvejene (herunder astma, åndenød, hoste, stoppede bihuler, lungehindebetændelse eller vejtrækningsbesvær)
- maveproblemer, herunder væskeansamling i maven, sår (herunder sår i munden), perforering, oppustethed, betændelse, halsbrand, mavebesvær, mundtørhed
- galdeproblemer
- muskelproblemer herunder øgning af niveauet af muskelenzymer
- ændringer i indholdet af forskellige salte i blodet
- ændringer i kolesterol- og fedtindholdet i blodet
- blodpropper i blodårerne eller lungerne
- blødning eller blå mærker
- ændringer i antallet af blodlegemer, herunder lavt indhold af røde blodlegemer (anæmi), lavt indhold af blodplader i blodet, højt indhold af blodplader
- hævede lymfekirtler
- influenza-lignende symptomer, kuldegysninger, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
- angst og humørforstyrrelser såsom depression, appetitforstyrrelser, vægtændring
- ringen for ørerne (tinnitus)
- følelse/fornemmelse af at snurre rundt (vertigo)
- nær-besvimelse, herunder bevidsthedstab
- nervesygdomme i ekstremiteterne, herunder symptomer på følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse, svimmelhed, skælven
- hudsygdomme såsom nyopstået eller forværring af psoriasis, betændelse i huden (såsom eksem), sygdomme i svedkirtlerne, sår, lysfølsomhed, acne, hårtab, misfarvning, negleløsning, tør hud og læsioner
- nedsat sårheling
- problemer med nyrer og urinveje, herunder svækkelse af nyrefunktionen, blod i urinen og vandladningsforstyrrelser
- forstyrrelse i menstruationscyklus, herunder udebleven blødning eller kraftig eller uregelmæssig blødning
- brystlidelser
- betændelse i øjne eller øjenlåg, synsforstyrrelser, problemer med tårer
- forhøjede blodværdier (forhøjet indhold af basisk fosfatase i blodet)
- forlænget koagulationstid (størkning af blodet)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- kræft i mave-tarm-kanalen, melanom
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom, pneumonitis)
- slagtilfælde, blokering i blodårerne (arteriosklerose), dårligt blodomløb, hvilket gør tæer og fingre følelseløse og blege (Raynauds fænomen), lillafarvet spættet misfarvning af huden, små blodårer nær hudens overflade kan blive synlige

- betændelse i hjertesækken
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- forhøjet indhold af røde blodlegemer i blodet
- forandringer i de hvide blodlegemer i blodet
- stendannelse i galdeblæren
- nyreproblemer (herunder nyrebetændelse)
- immunsygdomme, såsom sarkoidose (udslæt, ledsmerter, feber), serumsygdom, betændelse i fedtvævet, angioneurotisk ødem (hævelse af læberne, ansigtet, svælget)
- sygdomme i skjoldbruskkirtlen (struma, træthed, vægttab)
- forhøjet indhold af jern i kroppen
- forhøjet indhold af urinsyre i blodet
- selvmordsforsøg, mental svækkelse, delirium
- betændelse i hørenerven, synsnerven eller nerverne i ansigtet, dårlig koordinationsevne eller balance
- øget aktivitet i mave-tarm-kanalen
- fistel (en forbindelse mellem to organer) (kan opstå hvor som helst)
- orale forstyrrelser, såsom smerter ved synkning
- afskalning af huden, dannelse af blærer, forandringer i hårstrukturen
- seksuel funktionsforstyrrelse
- kramper
- forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (ses som hududslæt med muskelsvaghed)
- Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige symptomer såsom utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- betændt hududslæt (erythema multiforme)
- Lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- multipel sclerose*
- Guillain-Barré syndrom*
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft)*
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden.

*Disse bivirkninger er blevet forbundet med den type lægemidler, som Cimzia tilhører, men hyppigheden med Cimzia er ikke kendt.

Andre bivirkninger

Følgende ikke almindelige bivirkninger er forekommet, når Cimzia er blevet brugt til behandling af andre sygdomme:

- gastrointestinal stenose (forsnævring i en del af fordøjelsessystemet).
- gastrointestinal obstruktion (blokering i mave-tarm-kanalen).
- generel svækkelse af den fysiske helbredstilstand.
- spontan abort.
- azoospermi (manglende sædproduktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og pennen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De fyldte penne kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** de fyldte penne **bruges eller kasseres**.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cimzia indeholder:

- Aktivt stof: certolizumab pegol. Hver fyldt pen indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæske (se "Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid" i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Cimzia leveres som en injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (AutoClicks). Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning.

En Cimzia-pakning indeholder:

- To AutoClicks fyldte penne med opløsning og
- To alkoholservietter (til rensning af det valgte injektionsområde).

Fås i pakninger a 2 fyldte penne og 2 alkoholservietter, en multipakning indeholdende 6 (3 pakninger a 2) fyldte penne og 6 (3 pakninger a 2) alkoholservietter, og en multipakning indeholdende 10 (5 pakninger a 2) fyldte penne og 10 (5 pakninger a 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България
ЮСИБИБългарияЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

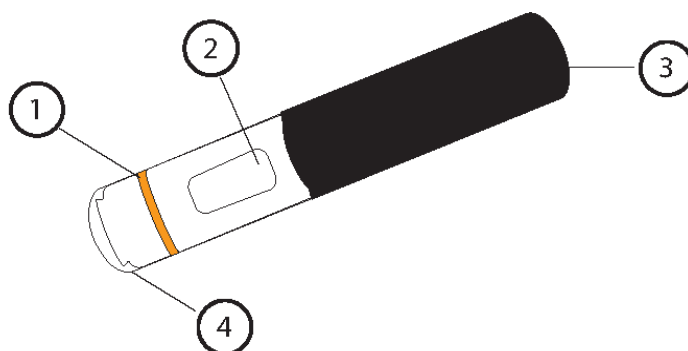
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BRUGERVEJLEDNING TIL CIMZIA INJEKTION MED FYLDT PEN

Efter passende oplæring kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven. Nedenstående vejledning forklarer, hvordan den fyldte pen (AutoClicks) anvendes til at injicere Cimzia. Læs venligst vejledningen grundigt og følg den trin for trin. Din læge eller sundhedspersonale vil instruere dig i selv-injektionsteknik. Forsøg ikke at selv-injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal forberede og give injektionen.

Nedenfor ses en figur, som viser den fyldte AutoClicks pen.



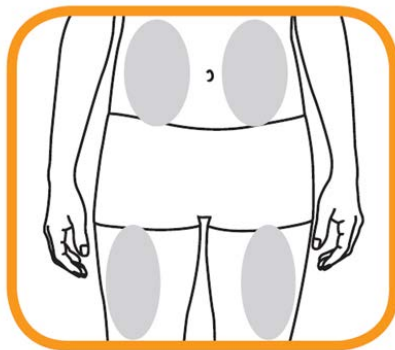
- 1: Orange bånd
- 2: Kontrolvindue
- 3: Sort håndtag
- 4: Klar kanylehætte

1. Forberedelse

- Tag Cimzia-pakningen ud af køleskabet.
 - Hvis forseglingen mangler eller er brudt – anvend ikke Cimzia, kontakt apotekspersonalet.
- Tag følgende ting fra Cimzia-pakningen og læg dem på et rent, jævnt underlag:
 - En eller to fyldt(e) AutoClicks pen(ne), afhængigt af hvilken dosis du har fået ordineret
 - En eller to alkoholserviet(ter)
- Se på udløbsdatoen på den fyldte pen og pakningen. Brug ikke Cimzia efter den udløbsdato, der står på pakningen og den fyldte pen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Lad den fyldte pen opnå stuetemperatur. Dette tager 30 til 45 minutter. Dette vil være medvirkende til at mindske ubehag under injektionen.
 - Opvarm ikke medicinen – lad den selv opnå stuetemperatur.
 - Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
- Vask dine hænder grundigt.

2. Valg og forberedelse af injektionssted

- Vælg et sted på låret eller maven.



- Hver ny injektion skal gives på et andet sted end det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, har blå mærker eller er hård.
 - Tør injektionsstedet med den medfølgende alkoholserviet med en cirkulær bevægelse indefra og ud.
 - Berør ikke området igen før injektionen.

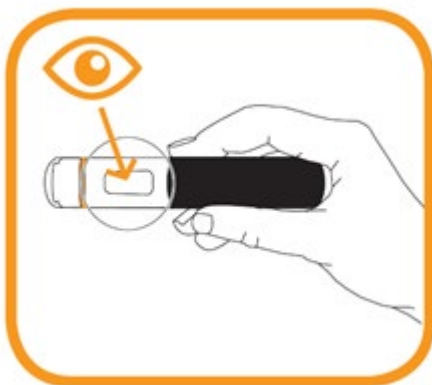
3. Injektion

- AutoClicks fyldte pen er lavet til at fungere præcist og sikkert. Hvis et af de følgende trin imidlertid mislykkes og/eller hvis du føles dig usikker med hensyn til injektionsprocessen, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.
- Ryst ikke den fyldte pen.

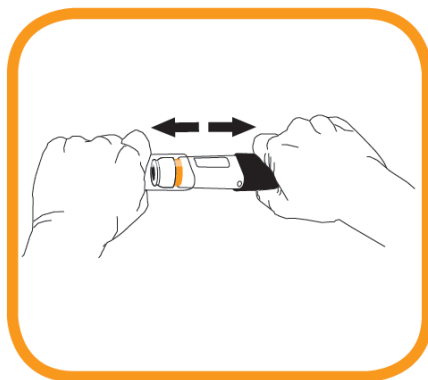


Kontroller medicinen ved at kigge gennem kontrolvinduet.

- Brug ikke den fyldte pen, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.
- Der kan være luftbobler. Det er normalt. Subkutan injicering af injektionsvæske med luftbobler er uskadelig.



- Hold den fyldte pen fast med den ene hånd omkring det sorte håndtag.
- Tag fat om den gennemsigtige kanylehætte med den anden hånd og træk den lige af. Drej ikke hættten, når den fjernes, det kan stoppe den interne mekanisme.



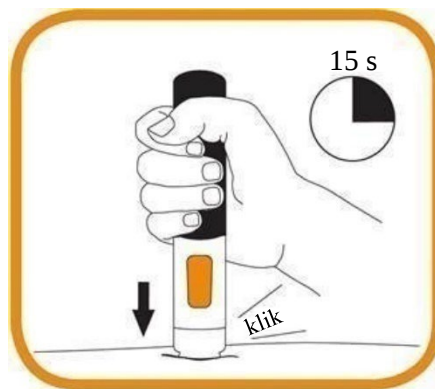
- Injicer inden for 5 minutter efter hættten er fjernet. **Sæt ikke hættten på igen.**
- Selvom du ikke kan se det, er nålen nu udækket. Forsøg ikke at berøre nålen, da det kan aktivere den fyldte pen. Hold den fyldte pen lodret (i en 90 graders vinkel) mod huden, som tidligere er blevet renset ("injektionsstedet").



- Hold den fyldte pen mod huden. Injektionen begynder, når det første "klik" lyder, og det orange bånd i bunden af den fyldte pen forsvinder.



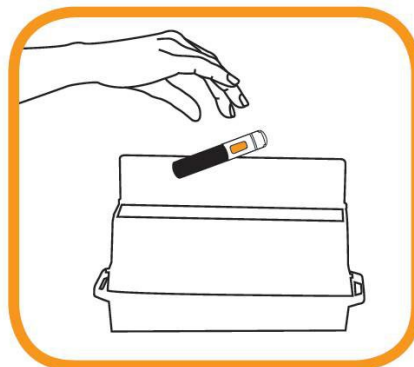
- Fortsæt med at holde den fyldte pen mod huden indtil det andet "klik" lyder, og kontrolvinduet bliver orange. Dette kan tage op til 15 sekunder. Injektionen vil nu være afsluttet. Hvis kontrolvinduet bliver orange, og du hører et yderligere klik, betyder det, at injektionen er afsluttet. Hvis du føler dig usikker på injektionsprocessen, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet. Forsøg ikke at gentage injektionsproceduren uden at tale med din læge eller apotekspersonalet først.



- Nålen vil automatisk trækkes tilbage i den tømte pen. Forsøg ikke at røre nålen.
- Du kan nu fjerne den brugte pen ved forsigtig at trække pennen lige op fra huden.
- Brug et stykke gaze og pres på injektionsstedet i nogle få sekunder:
 - Gnid ikke på injektionsstedet.
 - Du kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et lille plaster.

4. Efter anvendelse

- Genbrug ikke pennen. Det er ikke nødvendigt at sætte hættten tilbage på nålen.
- Efter injektion, skal den/de brugte pen(ne) straks bortskaffes i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.



- Opbevar beholderen utilgængeligt for børn.
- Hvis den dosis, din læge har ordineret, kræver, at du indgiver endnu en injektion, skal du gentage injektionsproceduren startende fra trin 2.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cimzia 200 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser certolizumab pegol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Cimzia til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia
3. Sådan skal du bruge Cimzia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lægen vil også give dig et patient-påmindelseskort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Cimzia. Hav altid dette patient-påmindelseskort på dig.

1. Virkning og anvendelse

Cimzia indeholder certolizumab pegol, som er et fragment af et humant antistof. Antistoffer er proteiner, der genkender og binder sig til visse andre proteiner. Cimzia bindes til et specielt protein, som kaldes tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α). Derved blokeres denne TNF α af Cimzia, og det sænker inflammationssygdomme som f.eks. i reumatoid arthritis, aksial spondylarthritis, psoriasisarthritis og psoriasis. Medicin, som bindes til TNF- α , kaldes også TNF-blokkere.

Cimzia anvendes til voksne ved følgende inflammatoriske sygdomme (sygdomme med betændelseslignende reaktioner):

- **reumatoid arthritis,**
- **aksial spondyloarthritis** (herunder ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen),
- **psoriasisarthritis,**
- **plaque psoriasis.**

Reumatoid arthritis

Cimzia anvendes til behandling af reumatoid arthritis. Reumatoid arthritis er en sygdom med inflammation i leddene. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, er det muligt, at du først får andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia i kombination med methotrexat til behandling af din reumatoid arthritis. Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Cimzia i kombination med methotrexat kan også anvendes til behandling af alvorlig, aktiv og fremadskridende reumatoid arthritis uden forudgående behandling med methotrexat eller andre lægemidler.

Cimzia i kombination med methotrexat anvendes for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- bremse skader på brusk og knogler i leddene, som er forårsaget af sygdommen,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen

Cimzia anvendes til behandling af alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden tegn på ankyloserende spondylitis ved røntgen (undertiden benævnt som ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis). Dette er sygdomme med inflammation i rygsøjlen. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Psoriasisarthritis

Cimzia anvendes til behandling af aktiv psoriasisarthritis. Psoriasisarthritis er en sygdom med inflammation i leddene, som regel ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisarthritis vil du først få andre lægemidler, sædvanligvis methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilfredsstillende på disse lægemidler, vil du få Cimzia samtidig med methotrexat for at:

- mindske dine sygdomstegn og -symptomer,
- forbedre din fysiske funktion og formåen i forhold til at varetage daglige gøremål.

Hvis lægen vurderer, at det er uhensigtsmæssigt at give methotrexat, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

Cimzia bruges til at behandle moderat til svær plaque psoriasis. Plaque psoriasis er en inflammatorisk sygdom i huden og kan også påvirke din hovedbund og negle.

Cimzia bruges til at reducere hudinflammation og andre tegn og symptomer på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cimzia

Brug IKKE Cimzia

- Hvis du er **ALLERGISK** over for certolizumab pegol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder aktiv **TUBERKULOSE** (TB).
- Hvis du har moderat til alvorligt **HJERTESVIGT**. Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før behandlingen med Cimzia, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

Allergiske reaktioner

- Hvis du oplever **ALLERGISKE REAKTIONER**, såsom trykken i brystet, hiven efter vejret, svimmelhed, hævelser eller udslæt, skal du stoppe med at bruge Cimzia og **STRAKS** kontakte lægen. Nogle af disse reaktioner kan opstå efter første indgift af Cimzia.
- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for latex.

Infektioner

- Hvis du har haft **TILBAGEVENDENDE eller OPPORTUNISTISKE INFEKTIONER** (infektioner som kun fremkommer, hvis du er særligt disponeret) eller andre tilstande, som øger infektionsrisikoen (såsom behandling med immunsuppressive lægemidler, som er medicin, der kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner).
- Hvis du har en infektion, eller hvis du udvikler symptomer, såsom feber, sår, træthed eller tandproblemer. Det er muligt, at du nemmere får en infektion, herunder alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende infektioner, mens du er i behandling med Cimzia.
- Der er blevet indberettet tilfælde af **TUBERKULOSE (TB)** hos patienter, som blev behandlet med Cimzia. Lægen vil undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Cimzia. Dette vil omfatte en grundig undersøgelse af dine tidligere sygdomme, et røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulintest. Udførelsen af disse undersøgelser bør noteres på dit patient-påmindelseskort. Hvis der diagnosticeres inaktiv (latent) tuberkulose, skal du måske have medicin mod tuberkulose, før du begynder på behandling med Cimzia. I sjældne tilfælde kan tuberkulose udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har haft tuberkulose. Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, ligegyldighed, mild feber) eller en hvilken som helst anden infektion under eller efter behandlingen med Cimzia, skal du straks fortælle det til lægen.
- Hvis du har risiko for at få, er bærer af eller har aktiv **HEPATITIS B VIRUS (HBV)**-infektion, kan Cimzia forøge risikoen for reaktivering, hos personer der bærer denne virus. Hvis dette gælder for dig, skal du stoppe med at anvende Cimzia. Din læge vil teste dig for HBV, før behandling med Cimzia påbegyndes.

Hjertesvigt

- Hvis du har let **HJERTESVIGT** og du er i behandling med Cimzia, skal status for dit hjertesvigt følges nøje af lægen. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks. åndenød eller opsvulmede fødder), skal du straks kontakte lægen. Lægen kan vælge at stoppe behandlingen.

Kræft

- Det er ualmindeligt, men tilfælde af visse former for **KRÆFT** er blevet set hos patienter behandlet med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan i forhold til gennemsnittet have øget risiko for at få en kræfttype, som kaldes lymfomer, som påvirker lymfesystemet. Hvis du tager Cimzia, kan risikoen for at få lymfekræft eller andre former for kræft øges. Desuden er der observeret ualmindelige tilfælde af non-melanom hudkræft hos patienter, som tog Cimzia. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen med Cimzia, eller hvis eksisterende hudlæsioner forandrer udseende.
- Hos børn og unge, som tager TNF-blokerende midler, har der været tilfælde af kræft, herunder usædvanlige typer, som undertiden har været dødelige (se nedenfor under "Børn og unge").

Andre sygdomme

- Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller storrygere kan have en øget risiko for kræft ved behandling med Cimzia. Hvis du har KOL eller er storryger, skal du drøfte med lægen, om behandling med en TNF-blokker er hensigtsmæssig for dig.
- Hvis du har en sygdom i nervesystemet, såsom multipel sklerose, vil din læge beslutte, om du skal bruge Cimzia.
- Hos nogle patienter producerer kroppen ikke tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis du får feber, som ikke forsvinder, blå mærker, bløder meget let eller er meget bleg, skal du straks kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.

- Det er ualmindeligt, men symptomer på en sygdom som kaldes lupus (f.eks. vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed) kan forekomme. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan beslutte, om behandlingen med Cimzia skal stoppe.

Vaccinationer

- Tal med lægen hvis du har fået eller skal have en vaccination. Du må ikke få visse (levende) vacciner under behandling med Cimzia.
- Visse vaccinationer kan medføre infektion. Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have øget risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter den sidste dosis, du fik under din graviditet. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, så de kan afgøre, hvornår dit barn kan blive vaccineret.

Operationer eller tandbehandling

- Tal med lægen hvis du skal have foretaget operationer eller tandbehandling. Fortæl det til kirurgen eller tandlægen, som skal udføre behandlingen, at du får behandling med Cimzia ved at vise dem dit patient-påmindelseskort.

Børn og unge

Cimzia anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Cimzia

Du bør **IKKE** bruge Cimzia, hvis du bruger følgende medicin til behandling af reumatoid arthritis:

- anakinra
- abatacept

Hvis du har spørgsmål, så kontakt lægen.

Cimzia kan bruges samtidig med:

- methotrexat,
- kortikosteroider, eller
- smertestillende medicin, herunder non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (også kaldet NSAIDer).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Cimzia bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du tale med din læge om brugen af passende prævention, mens du bruger Cimzia. For kvinder der planlægger at blive gravide, kan prævention overvejes i 5 måneder efter den sidste dosis af Cimzia.

Hvis du har fået Cimzia, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller det til dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har brugt Cimzia, inden dit barn bliver vaccineret (se afsnittet om vaccinationer for yderligere oplysninger).

Cimzia kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cimzia kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre grad. Svimmelhed (herunder følelsen af, at rummet drejer rundt, sløret syn eller træthed) kan forekomme, efter du har taget Cimzia.

Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 400 mg, dvs. den er stort set "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Cimzia

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Reumatoid arthritis

- **Startdosis** til voksne med reumatoid arthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge. Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge.
- Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Aksial spondyloarthritis

- **Startdosis** til voksne med aksial spondyloarthritis er 400 mg givet ved **uge 0, 2 og 4**.
 - Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge (fra uge 6) eller 400 mg hver 4. uge (fra uge 8), som anvist af lægen. Hvis du har fået Cimzia i mindst et år og responderer på lægemidlet, kan din læge ordinere en reduceret vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 4. uge.

Psoriasisarthritis

- **Startdosis** til voksne med psoriasisarthritis er 400 mg ved **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge.
- Hvis du reagerer på lægemidlet, kan din læge ordinere en **alternativ vedligeholdelsesdosis** på 400 mg hver 4. uge. Behandling med methotrexat fortsættes under behandling med Cimzia. Hvis din læge afgør, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Cimzia gives alene.

Plaque psoriasis

- **Startdosi** stil voksne med plaque psoriasis er 400 mg hver 2. uge givet i **uge 0, 2 og 4**.
- Dette efterfølges af en **vedligeholdelsesdosis** på 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 2. uge som anvist af lægen.

Sådan gives Cimzia

Cimzia indgives sædvanligvis af en speciallæge eller sundhedspersonale. Cimzia indgives som enten én (200 mg dosis) eller to injektioner (400 mg dosis) under huden (subkutan brug, forkortes s.c.). Der injiceres sædvanligvis i låret eller maven. Du må imidlertid ikke injicere på steder, hvor huden er rød, øm, har blå mærker eller er hård.

Vejledning til selvinjektion af Cimzia

Cimzia injektionsvæske, opløsning i en kassette til dosisdispenser (også kaldet "medicin") er til engangsanvendelse sammen med den elektromekaniske injektionsanordning, kaldet ava. Efter passende oplæring kan lægen lade dig injicere Cimzia selv. Læs venligst vejledningen om hvordan Cimzia injiceres i slutningen af denne indlægsseddel og i brugermanualen, som udleveres sammen med injektionsanordningen ava. Følg disse vejledninger nøje.

Hvis lægen har givet dig tilladelse til selvinjektion, bør du følge op med lægen, før du går videre til at selvinjicere:

- efter 12 uger, hvis du har reumatoid arthritis, aksial spondyloarthritis eller psoriasisarthritis, eller
- efter 16 uger, hvis du har plaque psoriasis.

Det er for at give lægen mulighed for at vurdere, om Cimzia virker for dig, eller om der skal overvejes en anden behandling.

Hvis du har brugt for meget Cimzia

Hvis lægen har ladet dig injicere dig selv, og du ved en fejltagelse har injiceret Cimzia hyppigere end ordineret, skal du fortælle det til lægen. Tag altid patient-påmindelseskortet og den ydre æske fra Cimzia-emballagen med dig, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Cimzia

Hvis lægen har ladet dig injicere dig selv, og du glemmer at tage en injektion, skal du injicere den næste dosis af Cimzia, så snart du kommer i tanke om det og kontakte lægen for information. Injicer derefter de følgende doser som foreskrevet. Tal derefter med lægen og injicer følgende doser som anvist.

Hvis du holder op med at bruge Cimzia

Du må ikke stoppe med at bruge Cimzia uden at tale med lægen først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål til anvendelsen af denne medicin.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt **STRAKS** lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion (urticaria)
- hævelser i ansigt, hænder, fødder (angioødem)
- besvær med at trække vejret, synke (adskillige årsager til disse symptomer)
- åndenød ved fysisk anstrengelse eller når du ligger ned, eller opsvulmede fødder (hjertesvigt)
- symptomer på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed (pancytopeni, anæmi, lavt antal af blodplader, lavt antal af hvide blodlegemer)
- alvorligt hududslæt. Disse kan vise sig som rødlige målskivelignende pletter eller runde områder ofte med centrale blærer på overkroppen, skællende hud, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne som kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer. (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lægen **SÅ HURTIGT SOM MULIGT**, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- tegn på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- prikkende fornemmelse
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- bule eller åbent sår, som ikke vil hele

Ovennævnte symptomer kan være tegn på nogle af de nedenstående bivirkninger, som er observeret ved brug af Cimzia:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- bakterieinfektioner på et hvilket som helst sted (pusansamling)
- virusinfektioner (herunder forkølelssår, helvedesild og influenza)
- feber
- højt blodtryk
- udslæt eller kløe
- hovedpine (herunder migræne)
- sanseforstyrrelser, såsom følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse
- svaghedsfølelse og generel utilpashed
- smerter

- blodsygdomme
- leverproblemer
- reaktioner på injektionsstedet
- kvalme

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske tilstande, herunder allergisk snue og allergiske reaktioner over for lægemidlet (herunder anafylaktisk shock)
- antistof rettet mod normalt væv
- kræft i blod- og lymfesystemet såsom lymfekræft og leukæmi
- kræft i faste organer
- hudkræft, forstadier til hudkræft
- benigne (ikke ondartede) tumorer og cyster (herunder dem i huden)
- hjerteproblemer, herunder svækket hjertemuskel, hjertesvigt, hjertetilfælde, ubehag i brystet eller trykken i brystet, unormal hjerterytme, herunder uregelmæssige hjerteslag
- ødemer (hævelser i ansigtet eller benene)
- lupus (immun-/bindevævssygdom)-symptomer (ledsmerter, hududslæt, lysfølsomhed og feber)
- betændelse i blodårerne
- blodforgiftning (alvorlig infektion, som kan resultere i organsvigt, shock eller død)
- tuberkuloseinfektion
- svampeinfektioner (forekommer når evnen til at bekæmpe infektioner er nedsat)
- sygdomme og betændelse i luftvejene (herunder astma, åndenød, hoste, stoppede bihuler, lungehindebetændelse eller vejrtrækningsbesvær)
- maveproblemer, herunder væskeansamling i maven, sår (herunder sår i munden), perforering, oppustethed, betændelse, halsbrand, mavebesvær, mundtørhed
- galdeproblemer
- muskelproblemer herunder øgning af niveauet af muskelenzymer
- ændringer i indholdet af forskellige salte i blodet
- ændringer i kolesterol- og fedtindholdet i blodet
- blodpropper i blodårerne eller lungerne
- blødning eller blå mærker
- ændringer i antallet af blodlegemer, herunder lavt indhold af røde blodlegemer (anæmi), lavt indhold af blodplader i blodet, højt indhold af blodplader
- hævede lymfekirtler
- influenza-lignende symptomer, kuldegysninger, ændret temperaturopfattelse, nattesved, rødmen
- angst og humørforstyrrelser såsom depression, appetitforstyrrelser, vægtændring
- ringen for ørerne (tinnitus)
- følelse/fornemmelse af at snurre rundt (vertigo)
- nær-besvimelse, herunder bevidsthedstab
- nervesygdomme i ekstremiteterne, herunder symptomer på følelsesløshed, snurren, brændende fornemmelse, svimmelhed, skælven
- hudsygdomme såsom nyopstået eller forværring af psoriasis, betændelse i huden (såsom eksem), sygdomme i svedkirtlerne, sår, lysfølsomhed, acne, hårtab, misfarvning, negleløsning, tør hud og læsioner
- nedsat sårheling
- problemer med nyrer og urinveje, herunder svækkelse af nyrefunktionen, blod i urinen og vandladningsforstyrrelser
- forstyrrelse i menstruationscyklus, herunder udebleven blødning eller kraftig eller uregelmæssig blødning
- brystlidelser
- betændelse i øjne eller øjenlåg, synsforstyrrelser, problemer med tårer
- forhøjede blodværdier (forhøjet indhold af basisk fosfatase i blodet)
- forlænget koagulationstid (størkning af blodet)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- kræft i mave-tarm-kanalen, melanom
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom, pneumonitis)
- slagtilfælde, blokering i blodårerne (arteriosklerose), dårligt blodomløb, hvilket gør tæer og fingre følelseløse og blege (Raynauds fænomen), lillafarvet spættet misfarvning af huden, små blodårer nær hudens overflade kan blive synlige
- betændelse i hjertesækken
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- forhøjet indhold af røde blodlegemer i blodet
- forandringer i de hvide blodlegemer i blodet
- stendannelse i galdeblæren
- nyreproblemer (herunder nyrebetændelse)
- immunsygdomme, såsom sarkoidose (udslæt, ledsmerter, feber), serumsygdom, betændelse i fedtvævet, angioneurotisk ødem (hævelse af læberne, ansigtet, svælget)
- sygdomme i skjoldbruskkirtlen (struma, træthed, vægttab)
- forhøjet indhold af jern i kroppen
- forhøjet indhold af urinsyre i blodet
- selvmordsforsøg, mental svækkelse, delirium
- betændelse i hørenerven, synsnerven eller nerverne i ansigtet, dårlig koordinationsevne eller balance
- øget aktivitet i mave-tarm-kanalen
- fistel (en forbindelse mellem to organer) (kan opstå hvor som helst)
- orale forstyrrelser, såsom smerter ved synkning
- afskalning af huden, dannelse af blærer, forandringer i hårstrukturen
- seksuel funktionsforstyrrelse
- kramper
- forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (ses som hududslæt med muskelsvaghed)
- Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige symptomer såsom utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- betændt hududslæt (erythema multiforme)
- Lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- multipel sclerose*
- Guillain-Barré syndrom*
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft)*
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden.

*Disse bivirkninger er blevet forbundet med den type lægemidler, som Cimzia tilhører, men hyppigheden med Cimzia er ikke kendt.

Andre bivirkninger

Følgende ikke almindelige bivirkninger er forekommet, når Cimzia er blevet brugt til behandling af andre sygdomme:

- gastrointestinal stenose (forsnævring i en del af fordøjelsessystemet).
- gastrointestinal obstruktion (blokering i mave-tarm-kanalen).
- generel svækkelse af den fysiske helbredstilstand.
- spontan abort.
- azoospermi (manglende sædproduktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og kassetten til dosisdispenser efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kassetter til dosisdispenser kan opbevares ved rumtemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på maksimalt 10 dage beskyttet mod lys. Ved afslutningen af denne periode **skal** kassetterne til dosisdispenser **bruges eller kasseres**.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cimzia indeholder

- Aktivt stof: certolizumab pegol. Hver kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, natriumchlorid og vand til injektionsvæske (se "Cimzia indeholder natriumacetat og natriumchlorid" i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Cimzia leveres som en injektionsvæske, opløsning i en kassette til dosisdispenser, der er klar til brug. Kassetten til dosisdispenser skal anvendes sammen med den elektromekaniske injektionsanordning ava. Anordningen udleveres separat. Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning.

En Cimzia-pakning indeholder:

- To kassetter til dosisdispenser med opløsning og
- To alkoholservietter (til rensning af det valgte injektionsområde).

Fås i pakninger a 2 kassetter til dosisdispenser og 2 alkoholservietter, en multipakning indeholdende 6 (3 pakninger a 2) kassetter til dosisdispenser og 6 (3 pakninger a 2) alkoholservietter, og en multipakning indeholdende 10 (5 pakninger a 2) kassetter til dosisdispenser og 10 (5 pakninger a 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgien

Fremstiller

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

ЮСИБИБългарияЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BRUGERVEJLEDNING TIL CIMZIA INJEKTION MED KASSETTE TIL DOSISDISPENSER**Vigtig information**

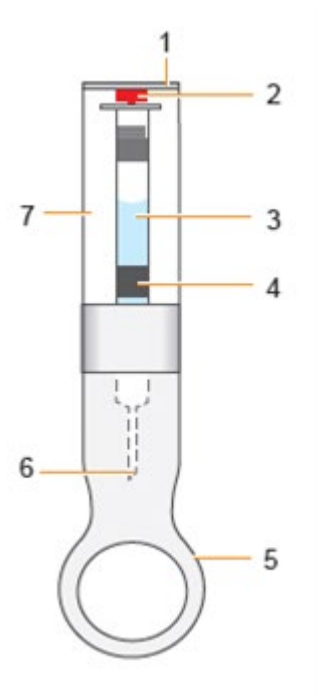
Læs brugervejledningen grundigt – den forklarer hvordan Cimzia skal injiceres med kassette til dosisdispenser. Kassetten til dosisdispenser kaldes også for ”medicin”.

- Medicinen skal anvendes sammen med den elektromekaniske injektionsanordning kaldet ”ava”, som udleveres separat.
- **Du skal også læse hele vejledningen i ava brugermanualen nøje.**

Du kan selv injicere eller injektionen kan gives af en anden (omsorgsperson).

Hvis lægen fortæller dig, at du kan injicere selv, skal du først gennemgå en grundig træning.

- Lægen eller en sundhedsperson vil vise dig, hvordan du injicerer medicinen.
- Hvis der er noget du er i tvivl om, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet.

Medicin: kassette til dosisdispenser

1. Endehætte
2. Indikator for medicinniveau

3. Sprøjte
4. Medicininformationschip
5. Nålehætte
6. Nål (inde i hættten)
7. Medicin hoveddel

Injektionsanordning: ava



1.  Tænd/sluk-knap
2.  Start/pause-knap
3. Medicin-/injektionsport
4. Hudsensor (hudsensoren registrerer, når injektionsporten er i fuld kontakt med din hud)
5. Rullehjul (til justering af injektionshastigheden)
6. Informationsskærm
7. Mikro-USB-port

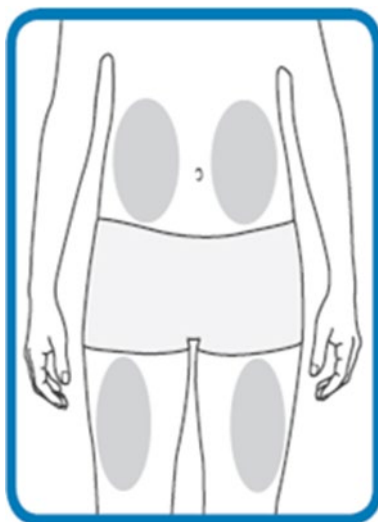
1. Forberedelse

- Tag Cimzia-kartonen ud af køleskabet.
 - Hvis forseglingen mangler eller er brudt – anvend ikke Cimzia, kontakt apotekspersonalet.
- Tag følgende ting fra Cimzia-pakningen og læg dem på et rent, jævnt underlag:
 - En eller to kassette(r) til dosisdispenser, afhængigt af hvilken dosis du har fået ordineret
 - En eller to alkoholserviet(ter)
- Se på udløbsdatoen på medicinen og pakningen. Brug ikke Cimzia efter den udløbsdato, der står på pakningen og medicinen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Lad medicinen opnå stuetemperatur. Dette tager 30 til 45 minutter. Dette vil være medvirkende til at mindske ubehag under injektionen.
 - Opvarm ikke den medicinen – lad den selv opnå stuetemperatur.

- Brug en ren klud til at aftørre eventuel kondensering på ydersiden af kassetten.
- Tag ikke nålehætten af, før ava instruerer dig i at gøre det.
- Vask dine hænder grundigt.

2. Valg og forberedelse af injektionssted

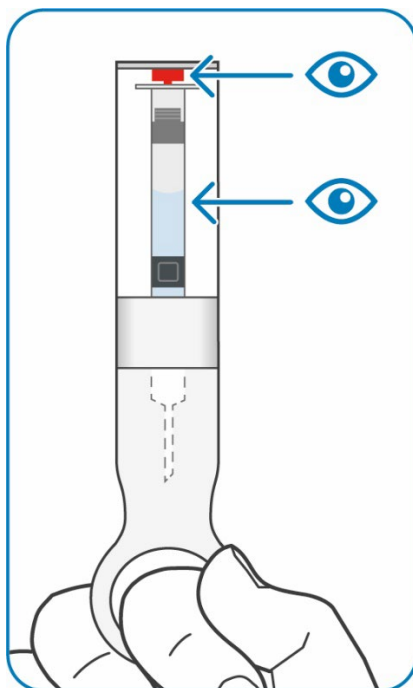
- Vælg et sted på låret eller maven.



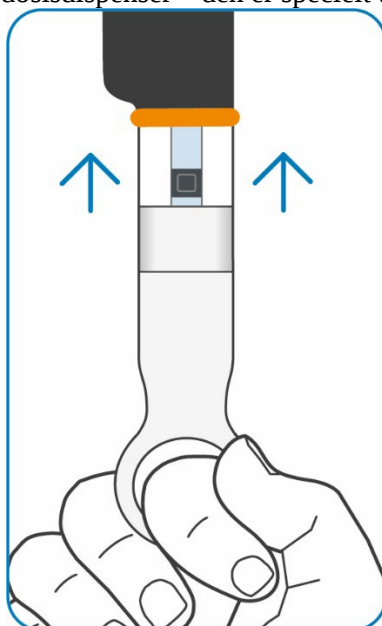
- Hver ny injektion skal gives på et andet sted end det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, har blå mærker eller er hård.
 - Tør injektionsstedet med den medfølgende alkoholserviet med en cirkulær bevægelse indefra og ud.
 - Berør ikke området igen før injektionen.

3. Injektion

- Hvis du er usikker på injektionsproceduren, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.
- Ryst ikke medicinen.
- Brug ikke medicinen, hvis den har været tabt, efter de er taget ud af pakningen.
- Tænd ava:
 - Tryk på  (Tænd/sluk-knappen) i 1 sekund, eller indtil skærmen tænder og du hører lyden
 - ”Hej” vises på skærmen i 2 sekunder – dette betyder at ava er tændt.
- ava viser herefter:
 - Din aktuelle dosis og hvor ofte du skal tage den.
 - Dette efterfølges af meddelelsen ”Inspicer medicinen, og indsæt den derefter”.
-  Kontroller medicinen ved at se gennem medicinens hoveddel.
 - Brug ikke opløsningen hvis den er misfarvet, uklar eller hvis du kan se partikler i den.
 - Der kan være luftbobler. Det er normalt. Subkutan injicering af injektionsvæske med luftbobler er uskadelig.
-  Kontroller at den røde ”medicinniveau-indikator” er i toppen af kassetten.
 - Medicinen indeholder 1 ml Cimzia og er ikke helt fuld – dette er normalt.
 - Tag ikke nålehætten af medicinen endnu.

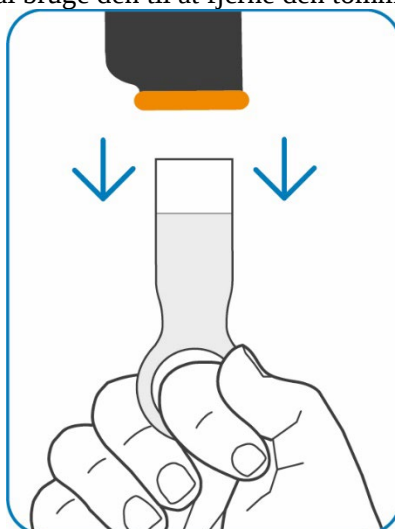


- Skub den flade endehætte ind i medicin-/injektionsporten i bunden af ava – skub indtil du hører et klik.
 - Drej ikke kassetten til dosisdispenser – den er specielt udformet, så den passer korrekt.

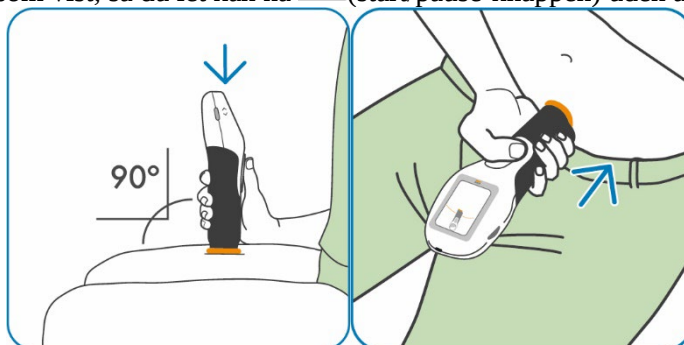


- Slip nålehætten – dette tillader, at ava kan kontrollere om medicinen er anvendelig. Tag ikke nålehætten af.
 - ”Medicin accepteret” vises, hvis den er korrekt.
 - Efter en kort pause vil ava automatisk trække kassetten længere ind.
- Den aktuelle injektionshastighed (medicinens flowhastighed) vises.
 - Du kan ændre denne hastighed ved at anvende ”rullehjulet” på siden af ava.
 - Du kan vælge ”langsomst”, ”langsom”, ”hurtig” eller ”hurtigst” – dette angiver hvor hurtigt medicinen bliver injiceret og bør vælges (og justeres) i forhold den hastighed, du personligt foretrækker. Lægen kan rådgive dig.
- ”Tag nålehætten af og gem den” vises.
 - Tag først nålehætten af når du er klar til at injicere.
- Når du er klar, tages nålehætten af ved at trække den nedad med et fast tag.
 - Når nålehætten er taget af, skal injektionen udføres inden for 5 minutter. Det er ingen grund til, at du skynder dig med injektionen – 5 minutter giver dig rigeligt tid. Den tilbageværende tid vises på skærmen.

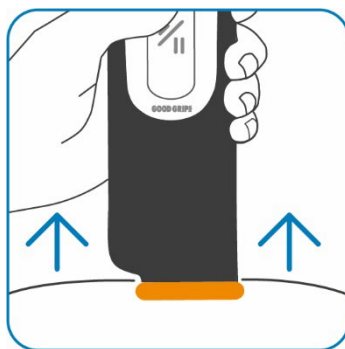
- **Gem nålehætten** – du skal bruge den til at fjerne den tomme medicin fra ava senere.



- Find en behagelig stilling at sidde i før injektionen.
 - Prøv at slappe af, det vil gøre injektionen mere behagelig.
- Anbring den orange hudsensor mod det sted på huden, hvor du ønsker at injicere.
 - Anbring ava på huden i en ret vinkel med skærmen vendt imod dig. Dette sikrer, at du indgiver injektionen korrekt.
 - Anbring ava som vist, så du let kan nå  (start/pause-knappen) uden at bevæge ava.

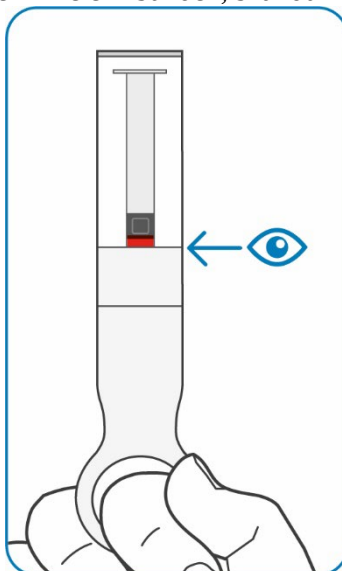


- Når ava er placeret tæt ned mod huden, vises meddelelsen ”Når du er klar, tryk på > én gang.”
- Tryk på  (start/pause-knappen).
 - Hold ava tæt ned mod huden under injektionen.
 - Undgå at fjerne ava fra huden under injektionen, for at sikre, at du får hele dosen.
 - Hvis ava fjernes fra huden ved et uheld under injektionen, vil injektionen automatisk stoppe og nålen vil trækkes ind i ava. For at fuldføre injektionen:
 - o Gentag trin 2 (Valg af forberedelse af injektionssted), anvend et andet injektionssted
 - o Hold ava tæt ned mod huden for at genoptage injektionen, herefter
 - o Tryk på  (start/pause-knappen).
- Hvis du føler dig usikker på injektionsproceduren, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet. Forsøg ikke at gentage injektionsproceduren, før du har talt med lægen eller apotekspersonalet.
- Når injektionen er afsluttet, vises følgende meddelelse på avas skærm ”Injektion afsluttet. Fjern anordningen fra huden.” – herefter kan du fjerne ava fra huden.



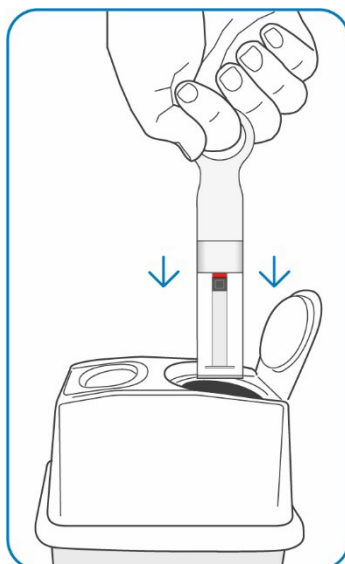
- Brug et stykke gaze og pres på injektionsstedet i nogle få sekunder:
 - Gnid ikke på injektionsstedet.
 - Du kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et lille plaster.
- Meddelelsen "Nålehætten er ikke påsat! Forsigtig!" og "Sæt nålehætten på igen." vises, indtil hætten sættes på igen.
- Påsæt nålehætten.
- Slip nålehætten, så avn kan skubbe den brugte medicin ud.
- Når meddelelsen "Fjern den brugte medicin, og kasser den." vises, trækkes medicinen ud ved hjælp af nålehætten.

👁️ Kontroller at den røde medicinniveau-indikator er i bunden af kassetten – dette viser, at du har fået hele injektionen. Hvis indikatoren ikke er i bunden, skal du kontakte apotekspersonalet.



4. Efter anvendelse

- Genbrug ikke kassetten.
- Efter injektion, skal den/de brugte kassette(r) straks bortskaffes i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- Opbevar beholderen utilgængeligt for børn.
- Hvis den dosis din læge har ordineret kræver, at du indgiver endnu en injektion:
 - Meddelelsen "Du har 1 injektion tilbage." vises på skærmen
 - Gentag injektionsproceduren startende fra trin 2.



- Opbevar ava i opbevaringskassen efter brug.