

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

Certolizumab pegol er raðbrigða, mannaaðlagður (humanised) hluti mótefnis (Fab-fragment) gegn TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor alpha) sem tjáður er í *Escherichia coli* og samtengdur polýetýlen glýkóli (PEG).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling).

Tær til ópallýsandi, litlaus til gul lausn. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 4,7. 1

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Cimzia, ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við:

- í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARDs), þ.m.t. metótrexati. Þegar um er að ræða óþol fyrir metótrexati eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við, má gefa Cimzia sem einlyfjameðferð.
- alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið meðferð með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum áður.

Komið hefur í ljós að Cimzia hægir á framgangi liðskemmda, metið með röntgenmyndum, og bætir líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Cimzia er ætlað til meðferðar við alvarlegum virkum áslægum hryggbólgujúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum, sem felur í sér:

*Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS)) (einnig nefnd áslægur hryggbólgujúkdómur samkvæmt myndgreiningu)*

Sjúklingar með alvarlega virka hryggikt sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða þola ekki bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs).

*Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu (einnig nefndur áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu)*

Sjúklingar með alvarlegan virkan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu en með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun C-reactive próteins (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun, sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða þola ekki bólgueyðandi gigtarlyf.

### Sóraliðagigt

Cimzia, ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað fullnægjandi meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.

Þegar um er að ræða óþol fyrir metótrexati eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við má gefa Cimzia sem einlyfjameðferð.

### Skellusóri (Plaque Psoriasis)

Cimzia er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum þar sem altæk meðferð kemur til greina.

Sjá nánari upplýsingar um verkun í kafla 5.1.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð sjúkdómanna sem Cimzia er ætlað til meðferðar við eiga að hefja og hafa eftirlit með meðferð. Afhenda á sjúklingum sérstakt áminningarkort.

### Skammtar

#### Iktsýki, sóraliðabólga, áslægur hryggbólgu sjúkdómur, skellusóri

##### Hleðsluskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga er 400 mg (gefið sem tvær inndælingar undir húð sem eru hvor fyrir sig 200 mg) í viku 0, 2 og 4. Þegar um iktsýki og sóraliðagigt er að ræða skal halda áfram metótrexatgjöf meðan á Cimzia meðferð stendur, þegar það á við.

##### Viðhaldsskammtur

###### Iktsýki

Eftir upphafsskammt er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki 200 mg á tveggja vikna fresti. Þegar klínísk svörun hefur verið staðfest má íhuga að gefa í staðinn 400 mg viðhaldsskammt á fjögurra vikna fresti. Þegar við á skal halda áfram gjöf metótrexats meðan á meðferð með Cimzia stendur.

###### Áslægur hryggbólgu sjúkdómur

Eftir upphafsskammt er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með áslægan hryggbólgu sjúkdóm 200 mg á tveggja vikna fresti eða 400 mg á fjögurra vikna fresti. Eftir meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár hjá sjúklingum með viðvarandi sjúkdómshlé, má íhuga að minnka viðhaldsskammtinn í 200 mg á fjögurra vikna fresti (sjá kafla 5.1).

### Sóraliðagigt

Eftir gjöf upphafsskammts er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með sóraliðagigt 200 mg á tveggja vikna fresti. Þegar klínísk svörun hefur verið staðfest má íhuga að gefa í staðinn 400 mg viðhaldsskammt á fjögurra vikna fresti. Þegar við á skal halda áfram metótrexatgjöf meðan á meðferð með Cimzia stendur.

Varðandi ofangreindar ábendingar benda fyrirbyggjandi gögn til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Vandlega skal endurmeta áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein batamerki eftir 12 vikna meðferð.

### Skellusóri

Eftir upphafsskammtinn er viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með skellusóra 200 mg á 2 vikna fresti. Íhuga má 400 mg skammt á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem svara ekki nægilega vel (sjá kafla 5.1).

Fyrirliggjandi gögn hjá fullorðnum með skellusóra benda til að klínísk svörun fáiast vanalega innan 16 vikna eftir að meðferð er hafin. Áframhaldandi meðferð skal ígrunda vel hjá sjúklingum sem

sýna engin merki um framfarir á fyrstu 16 vikum meðferðar. Margir sjúklingar sem kunna að sýna hlutasvörun í byrjun gætu tekið frekari framförum í meðferð sem er lengri en 16 vikur.

#### Ef gleymst hefur að gefa skammt

Ráðleggja skal sjúklingum sem gleyma skammti að gefa Cimzia skammt um leið og munað er eftir því og gefa síðan lyfið samkvæmt fyrirmælum.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Börn og unglingar (< 18 ára)*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### *Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Við lyfjahvarfagreiningu hjá rannsóknarþýði komu engin aldurstengd áhrif í ljós (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Cimzia hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að veita ráðleggingar varðandi skammta (sjá kafla 5.2).

#### Lyfjagjöf

Allt innihald (1 ml) áfylltu sprautunnar skal eingöngu gefið með inndælingu undir húð. Hentugir staðir til inndælingar eru læri og kviður.

Sjúklingarnir geta sprautað sig sjálfir með áfylltu sprautunni eftir viðeigandi þjálfun í rétttri spraututækni, ef lækni áttur það viðeigandi og viðhaft er nauðsynlegt læknisfræðilegt eftirlit. Eingöngu heilbrigðisstarfsfólk má nota áfyllta sprautu með nálarvörn. Læknirinn á að ræða við sjúklinginn hvaða stungulyfsform sé hentugast.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar, t.d. sýklasótt eða tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðalalvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sýkingar

Fylgjast þarf náið með sjúklingum með tilliti til vísbendinga og einkenna um sýkingar, m.a. berkla, áður en meðferð með Cimzia hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Þar sem brotthvarf certolizumab pegols getur tekið allt að fimm mánuði, skal halda eftirliti áfram út það tímabil (sjá kafla 4.3).

Ekki má hefja meðferð með Cimzia hjá sjúklingum með virka, klínískt mikilvæga sýkingu, þ.m.t. langvinnar eða staðbundnar sýkingar, fyrir en náðst hefur stjórn á sýkingunni (sjá kafla 4.3).

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á Cimzia meðferð stendur. Hætta skal gjöf Cimzia ef sjúklingur fær nýja alvarlega sýkingu, þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Cimzia handa sjúklingum sem hafa fengið endurteknar sýkingar eða tækifærissýkingar eða sem eru með undirliggjandi sjúkdóma sem hugsanlega gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum, þ.m.t. samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja.

Hugsanlegt er að sjúklingar með iktsýki fái ekki dæmigerð einkenni sýkingar, m.a. hita, vegna sjúkdómsins og samhliða lyfjanotkunar. Þess vegna er mikilvægt að greina fljótt sýkingar, sérstaklega snemmkomin ódæmigerð einkenni alvarlegra sýkinga, til þess að sjúkdómsgreining og meðferð dragist sem minnst.

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, þ.m.t. sýklasótt og berklum (þ.m.t. dreifberklar, dreifður sjúkdómur og sjúkdómur utan lungna) og öðrum tækifærissýkingum (t.d. váfumyglu (histoplasmosis), nócardia, dreifð hvítsveppasýking (candidiasis)) hjá sjúklingum sem eru á Cimzia. Sum þessara tilfella hafa reynst banvæn.

### Berklar

Áður en meðferð með Cimzia hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar og dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta mat á að fela í sér ítarlega sjúkrasögu sjúklinga með sögu um berkla eða sem hugsanlega hafa umgengist fólk með virka berkla og sem hafa verið eða eru á ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf, þ.e. túberkúlín berklahúðpróf, og röntgenmyndatöku af lungum hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd prófanna sé skráð á áminningarkort sjúklingsins. Læknar eru minntir á hættuna á fálskri, neikvæðri niðurstöðu túberkúlín berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast fyrir eða meðan á meðferð stendur, má ekki hefja meðferð með Cimzia og stöðva verður meðferð (sjá kafla 4.3).

Ef grunur er um dulda berkla, ætti að ráðfæra sig við lækni sem hefur sérfræðipækkingu í meðferð við berklum. Leggja skal vandlega ígrundað mat á hlutfall áhættu/ávinninga Cimzia meðferðar við þær aðstæður sem nefndar eru hér að neðan.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi berklameðferð, í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Cimzia er hafin.

Einnig ber að íhuga berklameðferð áður en meðferð með Cimzia er hafin, hjá þeim sjúklingum sem hafa sögu um dulda eða virka berkla, þegar ekki er hægt að staðfesta að meðferð hafi verið fullnægjandi, og hjá sjúklingum með verulega áhættuþætti fyrir berklum, þrátt fyrir að niðurstöður berklaprófs séu neikvæðar. Burtséð frá berklabólusetningu, skal íhuga líffræðilegar rannsóknir við skimun berkla áður en Cimzia meðferð hefst, ef einhverjar líkur eru á dulinni berklasýkingu.

Þrátt fyrir fyrri eða samhliða fyrirbyggjandi meðferð við berklum, hafa komið upp tilfelli um virka berkla hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með TNF-tálmum, þ.m.t. með Cimzia. Sumir sjúklingar sem hafa fengið árangursríka meðferð við virkum berklum hafa þróað aftur með sér berkla meðan á meðferð með Cimzia hefur staðið.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni (t.d. þrálátur hósti, vöðvarýrnun/pyngdartap, hitavella, þróttleysi) sem benda til berklasýkingar koma fram meðan á Cimzia meðferð stendur eða eftir að henni lýkur.

### Endurvirkjun lifrabólgu B veiru (HBV)

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur komið fram hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaða (surface antigen positive)) við notkun TNF-tálma, þar á meðal certolizumab pegols. Í sumum tilvikum hefur það reynst banvænt.

Sjúklinga á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin. Mælt er með að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu leiti ráða hjá lækni með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólgu B.

Fylgjast skal vel með HBV-berum, sem þarfnast meðferðar með Cimzia, hvað varðar einkenni virkrar HBV-sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Fullnægjandi upplýsingar um meðferð með veirulyfjum til að hindra endurvirkjun lifrabólgu B liggja ekki fyrir

varðandi sjúklinga sem eru lifrabólgu B berar og eru á meðferð með TNF-tálmum. Eigi endurvirkjun lifrabólgu B sér stað á að hætta meðferð með Cimzia og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð.

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgun

Hugsanlegur þáttur TNF-tálma í þróun illkynja sjúkdóma er ekki þekktur. Gæta skal varúðar þegar meðferð með TNF-tálma er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða þegar íhuguð er að halda áfram meðferð hjá sjúklingum sem fá illkynja sjúkdóm.

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki hægt að útiloka hugsanlega hættu á eitilkrabbameinum, hvítblæði eða öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-tálmum.

Í klínískum rannsóknum á Cimzia og öðrum TNF-tálmum hefur verið greint frá fleiri tilvikum eitilkrabbameina og annarra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu TNF-tálma en hjá sjúklingum í samanburðarhópum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með TNF-tálmum. Aukin undirliggjandi hættu er á eitilkrabbameinum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki með langvarandi mjög virkan bólugsjúkdóm, sem gerir áhættumat flóknara.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða hjá sjúklingum sem hafa haldið áfram á meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan á Cimzia meðferð stóð.

#### Húðkrabbamein

Greint hefur verið frá sortuæxli og bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-tálmum, þ.m.t. certolizumab pegoli (sjá kafla 4.8). Mælt er með reglulegri húðskoðun, einkum hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

#### Illkynja sjúkdómar hjá börnum

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá illkynja sjúkdómum, sumum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungu fólki (upp að 22 ára aldri) sem fengu meðferð með TNF-tálmum (upphaf meðferðar  $\leq 18$  ára). Um það bil helmingur tilvika var eitilkrabbamein. Hin tilvikin voru ýmsar tegundir illkynja sjúkdóma m.a. mjög sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem venjulega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á þróun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum sem fá meðferð með TNF-tálmum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum T-frumu eitilæxla í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-tálmum. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxla er mjög illvígur sjúkdómur og er yfirleitt banvænn. Meirihluti tilkynnta tilvika vegna TNF-tálma áttu sér stað hjá unglingum og ungum karlmönnum með Crohns-sjúkdóm eða sáraristilbólgu. Næstum allir þessir sjúklingar höfðu verið á meðferð með ónæmisbælandi lyfjunum azatíopríni og/eða 6-merkaptópúríni samhliða TNF-tálma eða verið í slíkri meðferð áður en þeir greindust. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun T-frumu eitilæxlis í lifur og milta hjá sjúklingum sem fá meðferð með Cimzia.

#### Langvinn lungnateppa (COPD)

Í klínískri rannsókn, þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-tálma, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega langvinna lungnateppu, var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum eða á höfuð og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu sögu um miklar reykingar. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-tálma handa sjúklingum með langvinna lungnateppu, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

#### Hjartabilun

Cimzia á ekki að nota hjá sjúklingum með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun (sjá kafla 4.3). Í klínískri rannsókn sem gerð var með öðrum TNF-tálma var greint frá versnun hjartabilunar og aukinni dánartíðni vegna hjartabilunar. Einnig hefur verið greint frá tilvikum versunar hjartabilunar hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu Cimzia. Nota skal Cimzia með varúð hjá sjúklingum með væga

hjärtabilun (NYHA flokkur I/II). Hætta verður meðferð hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

#### Áhrif á blóðmynd

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, við meðferð með TNF-tálum. Í tengslum við notkun Cimzia hefur stöku sinnum verið greint frá aukaverkunum á blóðmynd, m.a. klínískt marktækri frumnafæð (t.d. hvítfrumnafæð, blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð) (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á öllum sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef þeir fá einkenni sem benda til blóðmeina eða sýkingar (t.d. þrálátur hiti, marblettir, blæðingar, fölví) meðan á Cimzia meðferð stendur. Íhuga skal að hætta meðferð með Cimzia hjá sjúklingum með staðfest veruleg frávík í blóðmynd.

#### Aukaverkanir á taugakerfi

Notkun TNF-tálma hefur verið tengd mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða vísbendingum í myndgreiningu um afmýlingarsjúkdóm, m.a. heila- og mænisigg (M.S, multiple sclerosis). Hjá sjúklingum, sem eru með undirliggjandi afmýlingarsjúkdóm í miðtaugakerfi eða sem hafa nýlega greinst með slíkan sjúkdóm, skal vega og meta hugsanlegan ávinning af meðferð á móti áhættu TNF-tálma meðferðar áður en Cimzia meðferð er hafin. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum taugasjúkdóma, m.a. flogaveiki, taugabólgu og úttaugakvilla, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Cimzia.

#### Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá svæsum ofnæmisviðbrögðum eftir Cimzia gjöf. Sum tilvika hafa komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia. Ef svæsin viðbrögð koma fram, skal tafarlaust stöðva Cimzia gjöf og hefja viðeigandi meðferð.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Cimzia hjá sjúklingum sem hafa fengið veruleg ofnæmisviðbrögð við öðrum TNF-tálma. Hjá þeim sjúklingum ber að gæta varúðar.

#### Latex ofnæmi

Nálarhlífir inni í hettunni sem er tekin af Cimzia áfylltu sprautunni inniheldur afleiðuefni úr náttúrulegu latex gúmmí (sjá kafla 6.5). Snerting við náttúrulegt latex gúmmí getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi. Engin latex mótefnakaprótein hafa enn komið fram fundist í lausu hettu Cimzia áfylltu sprautunnar. Engu að síður er ekki hægt að útiloka alveg hugsanleg ofnæmisviðbrögð hjá einstaklingum með ofnæmi fyrir latex.

#### Ónæmisbæling

Þar sem TNF (tumour necrosis factor) er bólgumiðill og breytir ónæmissvörun í frumum er möguleiki á að TNF-tálmar, þ.m.t. Cimzia, geti valdið ónæmisbælingu og hafi með því áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum.

#### Sjálfsöfnæmi

Cimzia meðferð getur leitt til kjarnamótefnamyndunar (ANA) og í sjaldgæfum tilvikum til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (sjá kafla 4.8). Langtímaáhrif meðferðar með Cimzia á þróun sjálfsöfnæmis er ekki þekkt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum, eftir meðferð með Cimzia, á að hætta meðferð. Cimzia hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með rauða úlfa (sjá kafla 4.8).

#### Ónæmisáðgerðir

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Cimzia mega gangast undir ónæmisáðgerðir þó ekki með lifandi bóluefni. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um viðbrögð við lifandi ónæmisáðgerðum eða annarstígs smit til annarra vegna lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá Cimzia. Ekki skal gefa sjúklingum sem eru á Cimzia meðferð lifandi bóluefni.

Í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með iktsýki komu fram svipuð mótefnasvör milli Cimzia meðhöndlaðra og lyfleysu þegar bóluefni með pneumokokkafjölsýkrungum

og influensu bóluefni voru gefin samtímis Cimzia. Hjá sjúklingum sem fengu Cimzia samhliða metótrexati var vessabundin svörun (humoral response) minni samanborið við sjúklinga sem fengu Cimzia eitt og sér. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

#### Notkun samhliða öðrum líftæknilýfjum

Greint var frá alvarlegum sýkingum og dauftyngingafæð í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra (interleukín-1 viðtakablokka) eða abatacepts (CD28 breytir) og annars TNF-tálma, etanercept, þar sem viðbótarávinningur varð enginn samanborið við meðferð með TNF-tálma eingöngu. Vegna eðlis þeirra aukaverkana sem komu fram í samsettri meðferð með annaðhvort abatacepti eða anakinra, geta svipaðar eitruverkanir einnig komið fram við samsetta meðferð með anakinra eða abatacepti og öðrum TNF-tálmum. Þess vegna er ekki mælt með samsettri meðferð með certolizumab pegoli og anakinra eða abatacepti (sjá kafla 4.5).

#### Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með Cimzia. Hafa skal í huga 14 daga helmingunartíma certolizumabs pegols ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Hafa skal hafa náði eftirlit með sjúklingum sem þarfnast skurðaðgerðar, meðan á Cimzia meðferð stendur með tilliti til sýkinga og gera skal viðeigandi ráðstafanir.

#### Virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time (aPTT))

Komið hafa í ljós áhrif á ákveðnar mælingar á storkutíma hjá sjúklingum á Cimzia meðferð. Cimzia getur orsakað falska hækkun á niðurstöðum aPTT mælinga hjá sjúklingum sem ekki eru með blóðstorkufrávik. Þessi áhrif hafa komið fram á PTT-Lupus storkuprófi (LA) og á stöðluðum virkjuðum tromboplastíntíma (STA-PTT) (Automate próf frá Diagnostica Stago), og á „HemosIL APTT-SP liquid“ og „HemosIL lyophilised silica“ prófum frá Instrumentation Laboratories. Áhrif á aðrar mælingar á aPTT eru hugsanleg. Engar vísbendingar eru um að Cimzia meðferð hafi áhrif á storknun blóðs *in vivo*. Eftir að sjúklingar hafa fengið Cimzia skal gæta varúðar við túlkun óeðlilegra niðurstaðna storkurannsókna. Ekki hafa komið fram áhrif á mælingar trombín-tíma (TT) og prótrombín-tíma (PT).

#### Aldraðir sjúklingar

Þrátt fyrir að reynsla sé takmörkuð, kom greinilega fram hækkun sýkingatíðni í klínískum rannsóknum hjá þátttakendum  $\geq 65$  ára samanborið við yngri þátttakendur. Gæta skal varúðar við meðferð hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega ber að vera vakandi fyrir sýkingum.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, hafði samhliða meðferð með metótrexati, barksterum, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) og verkjalyfjum engin áhrif á lyfjahvörf certolizumabs pegols.

Ekki er mælt með samsettri meðferð með certolizumab pegoli og anakinra eða abatacepti (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf Cimzia og metótrexats hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf metótrexats. Í samanburði milli rannsókna virtust lyfjahvörf certolizumabs pegols svipuð og áður hafði komið fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar

Íhuga skal notkun viðunandi getnaðarvarna fyrir konur sem geta orðið þungaðar. Meta skal klíníska þörf fyrir áframhaldandi Cimzia meðferð hjá konum sem ráðgera þungun. Ef ákveðið er að fjarlægja Cimzia úr líkamanum fyrir getnað skal haldið áfram að nota getnaðarvarnir í 5 mánuði eftir síðasta skammt af Cimzia (sjá kafla 5.2).

## Meðganga

### Gögn um menn

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (fleiri en 1.500 þunganir með útsetningu fyrir Cimzia á fyrsta þriðjungi) með framsýnum upplýsingum þar sem niðurstaða meðgöngu var þekkt, benda til þess að Cimzia valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura. Gögnum er áfram safnað úr lyfjagátartilkynningum og úr meðgönguskrám.

Í meðgönguskrá (OTIS rannsóknin) var hlutfall alvarlegra fæðingargalla hjá nýburum sem fæddust lifandi 15/132 (11,4%) hjá konum sem voru meðhöndlaðar með Cimzia a.m.k. á fyrsta þriðjungi og 8/126 (6,3%) hjá konum með sama sjúkdóm en sem voru ekki meðhöndlaðar með Cimzia (hlutfallsleg áhætta 1,85; 95% CI 0,74 til 4,60). Svipuð vensl komu fram þegar konur sem voru meðhöndlaðar með Cimzia voru bornar saman við konur sem voru ekki með sjúkdóm með ábendingu fyrir Cimzia (hlutfall 10/126 [7,9%] og hlutfallsleg áhætta 1,65; 95% CI 0,75 til 3,64). Ekki var hægt að auðkenna mynstur yfir alvarlega eða minniháttar fæðingargalla.

Ekki var greinanlegur munur á milli hópsins sem var meðhöndlaður með Cimzia og beggja samanburðarhópanna m.t.t. bráðafósturláts, alvarlegra eða tækifærissýkinga, sjúkrahúsinnlagna, aukaverkana við bóluefnum hjá börnum sem fylgt var eftir fram að 5 ára aldri. Ekki var tilkynnt um andvana fæðingar eða fósturlát í Cimzia meðferðarhópnum en tilkynnt var um 2 andvana fæðingar og 3 fósturlát hjá þeim sem ekki voru útsett fyrir sjúkdómnum. Aðferðafræðilegar takmarkanir rannsóknarinnar geta haft áhrif á túlkun gagna, þ.m.t. vegna lítils úrtaks og vegna þess að rannsóknin var ekki slembiröðuð.

Í klínískri rannsókn á 21 konu sem fékk Cimzia á meðgöngu var certolizumab pegol þéttni í plasma innan marka þéttni sem fannst hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru þungaðir (sjá kafla 5.2).

Í klínískri rannsókn voru 16 konur meðhöndlaðar með certolizumab pegol (200 mg á 2 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti) á meðgöngu. Þéttni certolizumab pegols í plasma mæld hjá 14 ungbörnum við fæðingu var fyrir neðan magngreiningarmörk (Below the Limit of Quantification, BLQ) í 13 sýnum; í einu sýni var þéttin 0,042 µg/ml þar sem plasmahlutfall ungbarns/móður við fæðingu var 0,09%. Í viku 4 og viku 8 var öll þéttni hjá ungbörnum fyrir neðan magngreiningarmörk. Klínísk áhrif lágra certolizumab pegol gilda hjá ungbörnum er ekki þekkt. Mælt er með að bíða í a.m.k. 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammti móður á meðgöngu áður en lifandi eða lifandi-veikluð bóluefni (t.d. BCG-bóluefni) eru gefin, nema í tilfellum þar sem ávinningur bólusetningarinnar vegur greinilega þyngra en fræðileg áhætta af gjöf lifandi eða lifandi-veiklaðra bóluefna til ungbarnsins.

### Gögn um dýr

Dýrarrannsóknir með nagdýra mótefni gegn TNF-α (anti-rat) gáfu engar vísbendingar um skerta frjósemi eða skaðleg áhrif á fóstur. Hins vegar eru þær ófullnægjandi með tilliti til áhrifa á æxlun hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Vegna hömlunar á TNF-α getur Cimzia, sem gefið er á meðgöngu, haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura.

Rannsóknir sem ekki eru klínískar gefa til kynna að lítið eða hverfandi magn samsvarandi (homologue) Fab-hluta certolizumabs pegols (ekkert Fc svæði) berist yfir fylgju (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er klínískt nauðsynlegt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

### Brjóstgjöf

Konur með barn á brjósti mega nota Cimzia.

Í klínískri rannsókn hjá 17 konum með barn á brjósti sem fengu meðferð með Cimzia, sást að certolizumab pegol berst í hverfandi magni úr plasma í móðurmjólk. Hlutfall certolizumab pegol skammts fyrir móður sem berst í ungbarn á 24 klst. tímabili, var áætlað 0,04% til 0,30 %. Auk þess, þar sem certolizumab pegol er prótein sem brotnar niður í meltingarvegi eftir inntöku, er gert ráð fyrir að nýting (absolute bioavailability) sé mjög lítil hjá brjóstmylkingi.

### Frjósemi

Komið hafa fram áhrif á niðurstöður mælinga á hreyfihæfni sáðfrumna og tilhneiging til fækkunar sáðfrumna hjá karlkyns nagdýrum, án augljósra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Í klínískri rannsókn sem gerð var til að meta áhrif certolizumab pegols á viðmiðunarpætti varðandi gæði sæðis, voru 20 heilbrigðir karlkyns þátttakendur sem handahófskennt fengu stakan 400 mg skammt af certolizumab pegoli eða lyfleysu undir húð. Eftir 14 vikna eftirfylgni, voru engin meðferðaráhrif af certolizumab pegoli sjáanleg á gæði viðmiðunarpátta varðandi gæði sæðis samanborið við lyfleysu.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cimzia getur haft óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. svimi, sjóntruflanir og þreyta) geta komið fram eftir gjöf Cimzia (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

#### Iktsýki

Cimzia var rannsakað hjá 4.049 sjúklingum með iktsýki í samanburðarrannsóknunum og opnum rannsóknum í allt að 92 mánuði.

Í samanburðarrannsóknunum var meðferðarlengd sjúklinga sem fengu Cimzia u.þ.b. 4 sinnum lengri samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Þessi mismunur á meðferðarlengd er fyrst og fremst vegna þess að þeir sem fengu lyfleysu voru líklegri til að hætta snemma þátttöku. Í rannsóknunum RA-I og RA-II var auk þess skilyrði að stöðva meðferð hjá þeim sem ekki höfðu svarað meðferð í 16. viku, meirihluti þeirra var á lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknunum var hlutfall þeirra sjúklinga sem hætti á meðferð vegna aukaverkana 4,4% hjá þeim sem fengu Cimzia og 2,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá 14,4% sjúklinga sem fengu Cimzia og 8,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu tilheyrir líffæraflokknum „sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra“, greint var frá aukaverkunum í flokknum „almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“ hjá 8,8% sjúklinga sem fengu Cimzia og 7,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu og í flokknum „húð og undirhúð“ var greint frá aukaverkunum hjá 7,0% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Áslægur hryggbólgujúkdómur

Cimzia var upphaflega rannsakað hjá 325 sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm (þ.m.t. hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu) í klínísku rannsókninni AS001 í allt að 4 ár, sem fól í sér 24-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24-vikna tímabil með blindum skömmtum og 156-vikna tímabil með opinni meðferð. Cimzia var í framhaldi af því rannsakað hjá 317 sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu í rannsókn á 52 vikna tímabili með samanburði við lyfleysu (AS0006). Cimzia var einnig rannsakað hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm (þ.m.t. hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu) í klínískri rannsókn í allt að 96 vikur sem fól í sér 48-vikna opið innleiðslutímabil (N=736) og í kjölfarið 48-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu (N=313), hjá sjúklingum sem voru í viðvarandi sjúkdómshléi (C-OPTIMISE). Cimzia var einnig rannsakað í 96 vikna opinni rannsókn hjá 89 sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm með staðfesta sögu um versnandi fremri æðahjúpsbólgu. Í öllum 4 rannsóknunum var öryggi hjá þessum sjúklingum í samræmi við öryggi við meðferð við iktsýki og fyrri reynslu af Cimzia.

### Sóraliðagigt

Cimzia var rannsakað hjá 409 sjúklingum með sóraliðagigt í klínísku rannsókninni PsA001 í allt að 4 ár, sem fól í sér 24-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24-vikna tímabil með blindum skömmtum og 168-vikna tímabil með opinni meðferð. Öryggi hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu meðferð með Cimzia var sambærilegt við öryggi hjá sjúklingum með iktsýki og fyrri reynslu af Cimzia.

### Skellusóri

Cimzia var rannsakað hjá 1112 sjúklingum með sóra í stýrðum og opnum samanburðarrannsóknum í allt að 3 ár. Í fasa III rannsókninni var upphaflega tímabilinu og viðhaldstímabilinu fylgt eftir með 96 vikna opnu meðferðartímabili (sjá kafla 5.1). Langtíma öryggissnið fyrir 400 mg af Cimzia á 2 vikna fresti og 200 mg af Cimzia á 2 vikna fresti var almennt sambærilegt og í samræmi við fyrri reynslu af Cimzia.

Allt til loka 16. viku í klínískum samanburðarrannsóknum var hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir 3,5% með Cimzia og 3,7% með lyfleysu.

Hlutfall sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum sem hættu meðferð vegna aukaverkana var 1,5% fyrir sjúklinga sem fengu Cimzia og 1,4% fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar voru til loka 16. viku tilheyrðu líffæraflokkunum sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra sem var tilkynnt um hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Cimzia og 7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað hjá 4,1% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu, og tilkynnt var um sjúkdóma í húð og undirhúð hjá 3,5% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem eru taldar geta tengst Cimzia eru taldar upp í töflu 1 hér fyrir neðan eftir líffæraflokki og fjölda tilfella og byggist það aðallega á reynslu úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem og tilfellum eftir markaðssetningu. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); örsjaldan koma fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

| Líffæraflokkur                                       | Tíðni            | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra               | Algengar         | Bakteríusýkingar (m.a. ígerð), veirusýkingar (þ.m.t. ristill, papillomaveira, influensa)                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Sjaldgæfar       | Sýklasótt (þ.m.t. fjölkerfabilun, sýklasóttarlost), berklar (þ.m.t. dreifberklar, dreifður sjúkdómur og sjúkdómur utan lungna), sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar)                                                                                                                                            |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | Sjaldgæfar       | Illkynja sjúkdómar í blóði og eitlum (þ.m.t. eitilkrabbamein og hvítblæði), krabbameinsæxli, húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli, sár sem eru undanfari krabbameins (m.a. hvítskellur í munni, fæðingarblettur með sortufrumum (melanocytic nevus), góðkynja æxli og blöðrur (m.a. vörtur af völdum papilloma veiru) |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Æxli í meltingarvegi, sortuæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Tíðni ekki þekkt | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma)*, Kaposi-sarkmein                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Blóð og eitlar                                       | Algengar         | Eosínófiklaröskun, hvítfrumnafæð (m.a. daufkyrningafæð og eitilfrumnafæð)                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                      | Sjaldgæfar       | Blóðleysi, eitlastækkar, blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Líffæraflokkur                    | Tíðni            | Aukaverkanir                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Blóðfrumnafæð, miltisstækkun, rauðkornafjölgun, frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna                                                                                             |
| Ónæmiskerfi                       | Sjaldgæfar       | Æðabólga, rauðir úlfar, lyfjaofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmislost), ofnæmissjúkdómar, jákvæðar niðurstöður mælinga á sjálfsofnæmismótefnum                                                |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Ofsabjúgur, sarkmein, sermissótt, spikfellsbólga (panniculitis) (m.a. rósahnútar (erythema nodosum)), versnun einkenna húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)**                       |
| Innkirtlar                        | Mjög sjaldgæfar  | Skjaldkirtilssjúkdómar                                                                                                                                                              |
| Efnaskipti og næring              | Sjaldgæfar       | Ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans (elektrolýtaójafnvægi), blóðfituröskun, röskun á matarlyst, þyngdarbreytingar                                                             |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Útfellingar járn í vefjum (hemosiderosis)                                                                                                                                           |
| Geðræn vandamál                   | Sjaldgæfar       | Kvíði og skapsveiflur (þ.m.t. tengd einkenni)                                                                                                                                       |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Sjálfsvígstilraun, óráð, andleg skerðing                                                                                                                                            |
| Taugakerfi                        | Algengar         | Höfuðverkur (m.a. mígreni), skyntruflanir                                                                                                                                           |
|                                   | Sjaldgæfar       | Úttaugakvilli, sundl, skjálfti                                                                                                                                                      |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Krampi, bólga í heilataug, röskun á samhæfingu eða jafnvægi                                                                                                                         |
|                                   | Tíðni ekki þekkt | Heila- og mænusigg (multiple sclerosis)*, Guillain-Barré heilkenni*                                                                                                                 |
| Augu                              | Sjaldgæfar       | Sjóntruflanir (m.a. sjónskerðing), bólga í auga og augnloki, óeðlileg seyting tára                                                                                                  |
| Eyru og völundarhús               | Sjaldgæfar       | Eyrnasuð, svimi                                                                                                                                                                     |
| Hjarta                            | Sjaldgæfar       | Hjartakvillar (m.a. hjartabilun), blóðþurrðarsjúkdómur í kransæðum, hjartsláttaróregla (þ.m.t. gáttatif), hjartsláttarónot                                                          |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Gollurshúsbólga, gáttasleglarof (atrioventricular block)                                                                                                                            |
| Æðar                              | Algengar         | Háþrýstingur                                                                                                                                                                        |
|                                   | Sjaldgæfar       | Blæðing (hvar sem er), ofstorknun blóðs (m.a. segabláæðabólga, lungnablóðrek), yfirlið, bjúgur (m.a. útlægur bjúgur, bjúgur í andliti), húðblæðingar (m.a. margúll, punktblæðingar) |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Heilablóðfall, kölkun í slagæðum, Raynaud-heilkenni, marmarahúð (livedo reticularis), háráðavíkkun                                                                                  |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Sjaldgæfar       | Astmi og tengdir sjúkdómar, fleiðruvökvi og einkenni þess, teppa og bólga í öndunarvegum, hósti                                                                                     |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga                                                                                                                                               |
| Meltingarvegur                    | Algengar         | Ógleði                                                                                                                                                                              |
|                                   | Sjaldgæfar       | Vökvasöfnun í kviðarholi, sár í meltingarvegi og rof í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi (hvar sem er), munnbólga, meltingartruflanir, þaninn kviður, þurrkur í munni og koki    |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Sársauki við að kyngja, ofhreyfingar                                                                                                                                                |
| Lifur og gall                     | Algengar         | Lifrabólga (m.a. hækkuð gildi lifrarensíma),                                                                                                                                        |
|                                   | Sjaldgæfar       | Lifrarsjúkdómar (m.a. skorpulifur), gallteppa, bilirúbínhækkun                                                                                                                      |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Gallsteinar                                                                                                                                                                         |

| Líffæraflokkur                                                                           | Tíðni           | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Húð og undirhúð                                                                          | Algengar        | Útbrot                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                          | Sjaldgæfar      | Hárlos, ný tilfelli sóra eða versnun sóra (þ.m.t. sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis) og tengdir sjúkdómar, húðbólga og exem, röskun á starfsemi svitakirtla, sár á húð, ljósnæmi, þrymlabólur, litarbreytingar í húð, þurrkur í húð, sjúkdómar í nögllum og naglbeði |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Húðhreistrun og flögnun, blöðruhúðbólga, breyting á áferð hárs, Stevens-Johnson heilkenni**, regnbogaroði**, húðskæningsviðbrögð                                                                                                                                                            |
| Stoðkerfi og stoðvefur                                                                   | Sjaldgæfar      | Vöðvasjúkdómar, aukning á kreatín fosfókínasa í blóði                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nýru og þvægfæri                                                                         | Sjaldgæfar      | Skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi, einkenni frá þvagblöðru og þvagrás                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Æxlunarfæri og brjóst                                                                    | Sjaldgæfar      | Truflun á tíðahring og tíðablæðingum (m.a. tíðateppa), kvilli í brjóstum                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Röskun á kynlífi                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað                                        | Algengar        | Hiti, verkur (hvar sem er), þróttleysi, kláði (hvar sem er), viðbrögð á stungustað                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                          | Sjaldgæfar      | Kuldahrollur, inflúensulík veikindi, breytt skynjun á hitastigi, nætursviti, húðroði                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Fistill (óháð staðsetningu)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rannsóknarniðurstöður                                                                    | Sjaldgæfar      | Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, lengdur blóðstorkutími                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Aukning á þvagsýru í blóði                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Áverkar, eitranir og aukaverkanir sem tengjast starfsháttum við lyfjagöfina (procedures) | Sjaldgæfar      | Húðskaði, röskun á gróanda                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Þessar aukaverkanir hafa verið tengdar flokki TNF-tálma, en tíðni með certolizumab pegoli er ekki þekkt.

\*\*Þessar aukaverkanir hafa verið tengdar flokki TNF tálma.

Að auki hafa sjaldan komið fram eftirfarandi aukaverkanir, þegar Cimzia hefur verið notað við öðrum ábendingum: Þrengsli og teppa í meltingarvegi, almennt versnandi á heilsufar, fósturlát og geldsæði.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Sýkingar

Nýgengi hlutfall sýkingatílfella í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á iktsýki var 1,03 á hvert sjúklingaár hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia og 0,92 á hvert sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sýkingarnar voru aðallega í efri hluta öndunarvegar, þvægfærasýkingar og sýkingar í neðri hluta öndunarvegar og herpesveirusýkingar (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Í klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á iktsýki voru fleiri ný tilfelli alvarlegra sýkinga í Cimzia meðferðarhópunum (0,07 á hvert sjúklingaár; allir skammtar) samanborið við lyfleysu (0,02 á hvert sjúklingaár). Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru m.a. lungnabólga, berklasýkingar. Alvarlegar sýkingar voru einnig m.a. ífarandi tækifærissýkingar (t.d. pneumocystissýking, vélindabólga af völdum sveppasýkingar, dreifð nókardíu- og herpeszostersýking). Það eru engar vísendingar um aukna sýkingarhættu við lengri tíma útsetningu (sjá kafla 4.4).

Nýgengihlutfall sýkingatilfella í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sóra var 1,37 á hvert sjúklingaár fyrir alla sjúklinga sem fengu Cimzia og 1,59 á hvert sjúklingaár fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sýkingarnar voru aðallega sýkingar í efri öndunarvegi og veirusýkingar (þar með taldar herpesveirusýkingar). Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,02 á hvert sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu Cimzia. Engar alvarlegar sýkingar voru tilkynntar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um aukna sýkingarhættu vegna langvarandi notkunar.

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumufjölgun

Að undanskildu húðkrabbameini sem er ekki sortuæxli, komu fram 121 illkynja sjúkdómar, þ.m.t. 5 tilfelli eitilkrabbameins, í klínískum rannsóknum á iktsýki hjá 4.049 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia í sem samsvarar 9.277 sjúklingaárum. Eitilkrabbamein komu fram í nýgengihlutfalli 0,05 á hver 100 sjúklingaár og sortuæxli í nýgengihlutfalli 0,08 á hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu Cimzia í klínískum rannsóknum á iktsýki (sjá kafla 4.4). Einnig kom fram eitt tilfelli eitilkrabbameins í III. stigs klínísku rannsókninni á sóraliðagigt.

Að sortuæxli undanskildu sáu 11 tilvik af illkynja húðkrabbameini, þar með talið 1 tilvik eitilæxlis, í klínísku sórarannsókninni á Cimzia þar sem 1112 sjúklingar voru meðhöndlaðir á sem svarar til 2300 sjúklingaára.

#### Sjálfsöfnæmi

Í lykilrannsóknunum á iktsýki hjá sjúklingum sem voru ANA neikvæðir við grunnlínu þróuðu 16,7% þeirra sem fengu meðferð með Cimzia ANA jákvæða títra samanborið við 12% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir and-dsDNA mótefnum við grunnlínu, mældust 2,2% sjúklinga sem fengu Cimzia með jákvæðan and-dsDNA mótefnastyrk samanborið við 1,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Í bæði klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opnum eftirfylgnirannsóknum á iktsýki var sjaldgæft að greint væri frá heilkenni sem líktist rauðum úlfum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá mótefnamiðluðum sjúkdómum, orsakatengsl við Cimzia eru ekki þekkt. Áhrif langtímameðferðar með Cimzia á þróun sjálfsöfnæmissjúkdóma eru ekki þekkt.

#### Viðbrögð á stungustað

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á iktsýki komu fram viðbrögð á stungustað hjá 5,8% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Cimzia svo sem roðapöt, kláði, margúll, verkir, bólga eða mar, samanborið við 4,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. 1,5% sjúklinga sem voru meðhöndluð með Cimzia fundu fyrir verkjum á stungustað sem leiddi þó í engu tilviki til þess að meðferð væri hætt.

#### Hækkun kreatínfosfókínasa

Tíðni hækkunar kreatínfosfókínasa (CPK) var almennt hærri hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm en hjá sjúklingum með iktsýki. Tíðni hækkaði bæði hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (2,8% hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm á móti 0,4% hjá sjúklingum með iktsýki) og sjúklingum sem fengu meðferð með Cimzia (4,7% hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm á móti 0,8% hjá sjúklingum með iktsýki). Hækkun CPK í rannsókninni á áslægum hryggbólgu sjúkdómi var yfirleitt væg til miðlungsmikil, tímabundin og án þekkts klíníks mikilvægis og ekkert tilvik leiddi til brottfalls.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Engar skammtaháðar eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Endurteknir skammtar allt að 800 mg undir húð og 20 mg/kg í bláæð hafa verið gefnir. Í tilvikum ofskömmtunar er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingunum með tilliti til aukaverkana eða áhrifa og hefja tafarlaust viðeigandi meðferð við einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, TNF-alfa tálmar (TNF- $\alpha$ ), ATC flokkur: L04AB05

#### Verkunarháttur

Cimzia hefur mikla sækni í manna TNF- $\alpha$  og binst honum með klofnunarstuðli (KD) sem er 90 pM (picomolar). TNF- $\alpha$  er lykil bólguvaldandi cýtókín sem gegnir aðalhlutverki í bólguferlinu. Cimzia hlutleysir sérhæft TNF- $\alpha$  (4 ng/ml IC<sub>90</sub> til hömlunar á TNF- $\alpha$  í *in vitro* prófi á eiturverkunum á L929 bandvefssarkmeinsfrumur hjá músun) en hlutleysir ekki lymphotoxin  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ).

Sýnt var fram á að Cimzia hlutleysir, skammtaháð, himnutengd og leysanleg manna TNF- $\alpha$ . Ræktun einkirninga með Cimzia leiddi til skammtaháðrar hömlunar á lípópólýsakkarið (LPS) virkjuðu TNF- $\alpha$  og IL-1 $\beta$  myndunar í manna einkirningum.

Cimzia inniheldur ekki svæði sem getur kristallast (Fc), sem venjulega er til staðar í heilu mótefni, og bindur hvorki komplement né veldur mótefnisháðri frumumiðaðri frumueitrun *in vitro*. Það veldur ekki stýrðum frumudauða *in vitro* í einfrumungum, eitifrumum, eða niðurbroti (degranulation) daufkyrninga í mannablóði úr útæðum.

#### Verkun og öryggi

##### Iktsýki

Verkun og öryggi Cimzia var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum sem voru  $\geq 18$  ára með virka iktsýki sem greind var samkvæmt skilmerkjum „American College of Rheumatology“ (ACR), RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID 2). Hjá sjúklingunum voru  $\geq 9$  liðir bólgnir og aumur og allir höfðu verið með virka iktsýki í að minnsta kosti 6 mánuði áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Í báðum rannsóknunum var Cimzia gefið undir húð, samhliða metótrexati til inntöku, í lágmark 6 mánuði í sömu skömmtum (stable doses) sem voru að lágmarki 10 mg vikulega í 2 mánuði. Það er engin reynsla af samsettri meðferð með Cimzia og öðrum sjúkdómshemjandi lyfjum en metótrexati.

Verkun og öryggi Cimzia var metið í slembaðri, tvíblindri klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (C-EARLY) hjá fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki, sem höfðu ekki fengið sjúkdómstemprandi gigtarlf áður. Í C-EARLY rannsókninni voru sjúklingar  $\geq 18$  ára og allir með  $\geq 4$  bólgna og auma liði og urðu að hafa verið greindir með meðalalvarlega eða alvarleg virka ágenga iktsýki á síðustu 12 mánuðum (skilgreint samkvæmt 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) flokkunarviðmiði). Meðaltími frá sjúkdómsgreiningu var 2,9 mánuðir og sjúklingarnir höfðu ekki fengið sjúkdómstemprandi gigtarlf (þ.m.t. metótrexat) áður. Í Cimzia og lyfleysuhópnum hófst notkun metótrexats í viku 0 (10 mg/viku) og var smáaukin í hámarksskammt sem þoldist í viku 8 (lágmarksskammtar 15 mg/viku, hámarksskammtar 25 mg/viku voru leyfðir) og viðhaldið alla rannsóknina (meðalskammtur metótrexats eftir viku 8 fyrir lyfleysuhópin var 22,3 mg/viku og fyrir Cimzia hópin 21,1 mg/viku).

**Tafla 2 Lýsing á klínískri rannsókn**

| Rannsóknar-númer         | Fjöldi sjúklinga | Virk skammtaáætlun                                                                                    | Tilgangur rannsóknar                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RA-I<br>(52 vikur)       | 982              | 400 mg (0, 2, 4 vikur)<br>með metótrexati<br>200 mg eða 400 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd. Aðrir aðalendapunktur: ACR 20 í 24. viku og breyting frá grunnlínu á mTSS í 52. viku                                                               |
| RA-II<br>(24 vikur)      | 619              | 400 mg (0, 2, 4 vikur)<br>með metótrexati<br>200 mg eða 400 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd. Aðalendapunktur: ACR 20 í 24. viku                                                                                                                 |
| C-EARLY<br>(að 52 vikum) | 879              | 400 mg (0,2,4 vikur) með metótrexati<br>200 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati                 | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlyf áður.<br>Fyrsti endapunktur: hlutfall sjúklinga í viðvarandi sjúkdómshlé* í viku 52 |

mTSS: aðlagður heildarmælikvarði (modified Total Sharp Score)

\*Viðvarandi sjúkdómshlé í viku 52 er skilgreint sem DAS28[ESR] < 2,6 í viku 40 og viku 52.

### Einkenni

Niðurstöður klínísku rannsókna RA-I og RA-II má sjá í töflu 3. Í báðum klínísku rannsóknum náðist tölfræðilega marktækt meiri ACR 20 og ACR 50 svörun, samanborið við lyfleysu, frá 1. viku og 2. viku, talið í sömu röð. Svörun hélst út 52. viku (RA-I) og 24. viku (RA-II). Af 783 sjúklingum sem í upphafi fengu virka meðferð samkvæmt slembiröðun RA-I, luku 508 sjúklingar 52 vikna meðferð með samanburði við lyfleysu og fóru í opna framhaldsrannsókn. Af þeim luku 427 sjúklingar 2 ára opinni eftirfylgnirannsókn og voru útsettir fyrir Cimzia í 148 vikur alls. ACR 20 svörunarhlutfallið sem kom fram á þessum tímapunkti var 91%. Minnkun (RA-I) frá grunnlínu, samkvæmt DAS28 (ESR(sökk)), var einnig marktækt meiri ( $p < 0,001$ ) í 52. viku (RA-I) og 24. viku (RA-II) samanborið við lyfleysu og viðhélst í 2 ár í opinni framhaldsrannsókn á RA-I.

**Tafla 3 ACR svörun í klínísku rannsóknum RA-I og RA-II**

|                                     | Rannsókn RA-I<br>Samsett meðferð með metótrexati<br>(24 og 52 vikur) |                                                                  | Rannsókn RA-II<br>Samsett meðferð með metótrexati<br>(24 vikur) |                                                                  |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Svörun                              | Lyfleysa + metótrexat<br>N=199                                       | Cimzia<br>200 mg<br>+ metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=393 | Lyfleysa + metótrexat<br>N=127                                  | Cimzia<br>200 mg<br>+ metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=246 |
| <b>ACR 20</b>                       |                                                                      |                                                                  |                                                                 |                                                                  |
| Vika 24                             | 14%                                                                  | 59%**                                                            | 9%                                                              | 57%**                                                            |
| Vika 52                             | 13%                                                                  | 53%**                                                            | N/A                                                             | N/A                                                              |
| <b>ACR 50</b>                       |                                                                      |                                                                  |                                                                 |                                                                  |
| Vika 24                             | 8%                                                                   | 37%**                                                            | 3%                                                              | 33%**                                                            |
| Vika 52                             | 8%                                                                   | 38%**                                                            | N/A                                                             | N/A                                                              |
| <b>ACR 70</b>                       |                                                                      |                                                                  |                                                                 |                                                                  |
| Vika 24                             | 3%                                                                   | 21%**                                                            | 1%                                                              | 16%*                                                             |
| Vika 52                             | 4%                                                                   | 21%**                                                            | N/A                                                             | N/A                                                              |
| Veruleg klínísk svörun <sup>c</sup> | 1%                                                                   | 13%**                                                            |                                                                 |                                                                  |

Cimzia samanborið við lyfleysu: \* $p \leq 0,01$ , \*\* $p \leq 0,001$

<sup>a</sup>. Veruleg klínísk svörun er skilgreind sem það að ná ACR 70 svörun í sérhverju mati sem fer fram á samfelldu 6 mánaða tímabili.

Vitnað er í Wald p-gildi varðandi samanburð á meðferð með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð og svæði.

Svörunarhlutfall á grundvelli fjölda þátttakenda, sem upplýsingar lágu fyrir um (n), að þeim endapunkti og tímupunkti sem hugsanlega er ekki sá sami og N.

Í C-EARLY rannsókninni var aðal- og lykilaukaendapunktur náð. Lykilniðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 4.

**Tafla 4: C-EARLY rannsókn: hlutfall sjúklinga í langvinnu sjúkdómshléi og með langvarandi lítla sjúkdómsvirkni í viku 52**

| Svörun                                                                             | Lyfleysa + metótrexat<br>N= 213 | Cimzia 200 mg +<br>metótrexat<br>N= 655 |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Langvinnt sjúkdómshlé*</b><br>(DAS28(ESR) <2,6 í viku 40 og viku 52)            | 15,0 %                          | 28,9%**                                 |
| <b>Langvarandi lítill sjúkdómsvirkni</b><br>(DAS28(ESR) ≤3,2 í viku 40 og viku 52) | 28,6 %                          | 43,8%**                                 |

\*Aðalendapunktur í C-EARLY rannsókn (fram að viku 52)

Allir sem tóku þátt í rannsókninni, áætlað þar sem niðurstöður vantar.

\*\*Cimzia + metótrexat samanborið við lyfleysu + metótrexat:  $p < 0,001$

p gildi var metið með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum fyrir meðferð, svæði og tíma frá greiningu á iktsýki (≤4 mánuðir miðað við >4 mánuði)

Meiri lækking var á DAS 28 (ESR) frá grunnigildi hjá sjúklingum í Cimzia + metótrexat hópnum miðað við lyfleysu + metótrexat hópinn sem kom fram strax í viku 2 og hélst út viku 52 ( $p < 0,001$  við hverja heimsókn). Mat á sjúkdómshléi (DAS28(ESR) < 2,6), lítilli sjúkdómsvirkni (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR50 og ACR 70 í hverri heimsókn sýndi að meðferð með Cimzia + metótrexat leiddi til hraðari og meiri svörunar en meðferð með lyfleysu + metótrexat. Þessar niðurstöður héldust í 52 meðferðarvikur hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið sjúkdómstempurandi gigtarlyf áður.

#### *Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í RA-I voru skemmdir á liðum metnar með myndgreiningu sem komu fram sem breytingar á aðlöguðum heildarmælikvarða (mTSS) og einstökum þáttum hans, úrátustig (erosion score) og mælikvarða á liðbilsminnkun (joint space narrowing (JSN)) í 52. viku samanborið við grunnlínu. Hjá sjúklingum sem fengu Cimzia kom fram marktækt minni breytingar á myndgreiningu samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í 24. viku og 52. viku (sjá töflu 5). Hjá 52% þeirra sem voru í lyfleysuhópnum kom engin versnun fram á myndgreiningu (mTSS ≤ 0.0) í 52. viku samanborið við 69% í hópnum sem fékk meðferð með 200 mg af Cimzia.

**Tafla 5 Breytingar á 12 mánuðum í RA-I**

|                                    | <b>Lyfleysa + metótrexat<br/>N=199<br/>Meðaltal<br/>(staðalfrávik)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat<br/>N=393<br/>Meðaltal<br/>(staðalfrávik)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat – Lyfleysa<br/>+ metótrexat<br/>Meðaltal mismunar</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aðlagður heildarmælikvarði</b>  |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                            | 2,8 (7,8)                                                              | 0,4 (5,7)                                                                       | -2,4                                                                                    |
| <b>Úrátustig (erosion score)</b>   |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                            | 1,5 (4,3)                                                              | 0,1 (2,5)                                                                       | -1,4                                                                                    |
| <b>Mælikvarði á liðbilsminnkun</b> |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                            | 1,4 (5,0)                                                              | 0,4 (4,2)                                                                       | -1,0                                                                                    |

p-gildi voru < 0,001 bæði fyrir aðlagðan heildarmælikvarða á sjúkdómsvirkni (mTSS) og úrátustig (erosion score) og ≤ 0,01 fyrir mælikvarða á liðbilsminnkun (JSN score). Greining á samdreifni (ANCOVA) var aðlöguð breytingarstigi frá grunnlínu fyrir hverja mælingu með svæði og meðferð sem þætti og stöðu við grunnlínu sem skýribreytu.

Af 783 sjúklingum sem í upphafi fengu virka meðferð samkvæmt slembiröðun RA-I, luku 508 sjúklingar 52 vikna meðferð með samanburði við lyfleysu og fóru í opna framhaldsrannsókn. Sýnt var fram á viðvarandi hömlun á vefjaskemmdum hjá 449 sjúklingum sem luku a.m.k. tveggja ára meðferð með Cimzia (RA-I og opin framhaldsrannsókn) og fyrirliggjandi voru metanlegar upplýsingar um, á tveggja ára tímapunktinum.

Í C-EARLY kom Cimzia + metótrexat í veg fyrir versnun samkvæmt myndgreiningu miðað við lyfleysu + metótrexat í viku 52 (sjá töflu 6). Í lyfleysu + metótrexat hópnum kom engin versnun samkvæmt myndgreiningu fram hjá 49,7% sjúklinga (breyting á mTSS ≤ 0,5) í viku 52 samanborið við 70,3% í Cimzia + metótrexat hópnum (p< 0,001).

**Tafla 6 Breytingar samkvæmt myndgreiningu í viku 52 í C-EARLY rannsókn**

|                                                           | <b>Lyfleysa +<br/>metótrexat<br/>N= 163<br/>Meðaltal (SD)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat<br/>N = 528<br/>Meðaltal (SD)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat –<br/>Lyfleysa + metótrexat<br/>Mismunur*</b> |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>mTSS</b><br>Vika 52                                    | 1,8 (4,3)                                                     | 0,2 (3,2)**                                                         | -0,978 (-1,005; -0,500)                                                         |
| <b>Úrátustig (Erosion score)</b><br>Vika 52               | 1,1 (3,0)                                                     | 0,1 (2,1)**                                                         | -0,500 (-0,508; -0,366)                                                         |
| <b>Mælikvarði á liðbilsminnkun (JSN score)</b><br>Vika 52 | 0,7 (2,3)                                                     | 0,1 (1,7)**                                                         | 0,000 (0,000; 0,000)                                                            |

Myndgreining með línulegri yfirlýsingu.

\* Hodges-Lehmann punktmat og 95% aðfelld (Moses) öryggisbil.

\*\*Cimzia + metótrexat samanborið við lyfleysu + metótrexat P<0,001. P gildi var metið með samdreifnilíkani (ANCOVA) út frá meðferð, svæði, tíma frá greiningu á iktsýki (≤4 mánuðir miðað við >4 mánuði) sem þætti og stöðu við grunnlínu sem skýribreytu.

#### Líkamleg færni og áhrif á heilsufar

Í RA-I og RA-II greindu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Cimzia frá marktækum framförum á líkamlegri færni samanborið þá sem fengu lyfleysu, metið með spurningalista sem er mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)) og mælikvarða á þreytu (Fatigue assessment Scale (FAS)), frá 1. viku til loka rannsóknanna. Í báðum klínísku rannsóknunum greindu sjúklingar, sem meðhöndlaðir voru með Cimzia, frá marktækt meiri framförum samkvæmt samanlögðum niðurstöðum SF-36 PCS könnunar á líkamlegri og andlegri heilsu og öllum sviðum. Framfarir á líkamlegri færni og lífsgæða sem tengjast heilsufari (HRQoL) héldust út 2 ár í

opinni framhaldsrannsókn á rannsókn RA-I. Sjúklingar sem fengu Cimzia greindu frá tölfræðilega marktækt auknum vinnuafköstum, sem metið var með könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey) samanborið við lyfleysu.

Í C-EARLY greindu sjúklingar sem fengu Cimzia + metótrexat frá marktækum bata í viku 52 samanborið við lyfleysu + metótrexat varðandi verki samkvæmt mati PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain), - 48,5 samanborið við - 44,0 (meðaltal minnstu fervika) ( $p < 0,05$ ).

#### *Klínísk rannsóknin DoseFlex*

Verkun og öryggi tveggja skömmtunaráætla (200 mg á tveggja vikna fresti og 400 mg á fjögurra vikna fresti) með Cimzia samanborið við lyfleysu var metið á 18 vikna opnu innleiðslutímabili og 16 vikna tvíblindu tímabili með slembiröðun í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðum sjúklingum með virka iktsýki, samkvæmt ACR greiningarskilmerkjum, sem ekki höfðu svarað fullnægjandi meðferð með metótrexati.

Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 og eftir það Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti á opna upphafstímabilinu. Þeim sem höfðu svarað meðferðinni (náð ACR 20) eftir 16 vikur var slembiraðað eftir 18 vikur til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti, Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu ásamt metótrexati í 16 vikur til viðbótar (heildarrannsóknatími: 34 vikur). Jafnvægi var á milli þessara þriggja hópa, með tilliti til klínískrar svörunar, eftir innleiðslutímabilið með virku lyfi (ACR 20: 83-84% eftir 18 vikur).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var ACR 20 svörunarhlutfall eftir 34 vikur. Niðurstöður eftir 34 vikur eru sýndar í töflu 7. Meðferð samkvæmt báðum Cimzia-meðferðaráætlunum sýndi viðvarandi klíníska svörun og var tölfræðilega marktæk samanborið við lyfleysu eftir 34 vikur. Endapunkturinn ACR 20 náðist bæði með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og 400 mg á fjögurra vikna fresti.

**Tafla 7 ACR svörun eftir 34 vikur í klínísku rannsókninni DoseFlex**

| Meðferðaráætlun frá viku 0 til 16                        | Cimzia 400 mg + metótrexat í viku 0, 2 and 4, eftir það Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti |                                                           |                                                            |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Tvíblind meðferð samkvæmt slembiröðun frá viku 18 til 34 | Lyfleysa + metótrexat<br>N=69                                                                             | Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=70 | Cimzia 400 mg + metótrexat á fjögurra vikna fresti<br>N=69 |
| <b>ACR 20</b><br>p-gildi*                                | 45%<br>N/A                                                                                                | 67%<br>0,009                                              | 65%<br>0,017                                               |
| <b>ACR 50</b><br>p-gildi*                                | 30%<br>N/A                                                                                                | 50%<br>0,020                                              | 52%<br>0,010                                               |
| <b>ACR 70</b><br>p-gildi*                                | 16%<br>N/A                                                                                                | 30%<br>0,052                                              | 38%<br>0,005                                               |

N/A: Á ekki við

\*Wald p-gildi fyrir Cimzia 200 mg á móti lyfleysu og Cimzia 400 mg á móti lyfleysu, samanburður er áætlaður með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (undirhópar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu og hryggikt)

AS001

Verkun og öryggi Cimzia var metið í einni fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (AS001) hjá 325 sjúklingum  $\geq 18$  ára með áslægan hryggbólgujúkdóm sem hafði komið fram eftir að þeir höfðu náð fullorðinsaldri og hafði varað að minnsta kosti 3 mánuði samkvæmt skilgreiningu viðmiða Alþjóðlegra samtaka sérfræðinga á sviði hryggbólgujúkdóma (Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)) varðandi áslægan hryggbólgujúkdóm. Heildarþýði sjúklinga með áslægan hryggbólgujúkdóm fól í sér undirhópa með og án vísbendinga um hryggikt (non-radiographic axial spondyloarthritis [nr-axSpA]) samkvæmt myndgreiningu (einnig nefndur áslægur hryggbólgujúkdómur samkvæmt myndgreiningu). Sjúklingarnir voru með virkan sjúkdóm samkvæmt Bath mælikvarða á virkni hryggiktar (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI))  $\geq 4$ , verkur í hrygg  $\geq 4$  eða 0 til 10 samkvæmt tölukvarða (Numerical Rating Scale (NRS)) og CRP-hækkun eða vísbendingar um spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu samkvæmt segulóm skoðun. Skilyrði var að sjúklingarnir væru með óþol fyrir eða hefðu ekki svarað fullnægjandi að minnsta kosti einu bólguþæfandi gigtarlyfi (NSAID). Í heild höfðu 16% sjúklinganna fengið áður meðferð með TNF-tálma. Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 (á við um báða meðferðararmana) eða lyfleysu og eftir það annaðhvort 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti eða 400 mg af Cimzia á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu. 87,7% sjúklinganna fengu samhliða bólguþæfandi gigtarlyf (NSAIDs). Aðalendapunktur svörunar var ASAS20 svörunarhlutfall eftir 12 vikur.

Í kjölfar tvíblinda 24-vikna tímabilsins með samanburði við lyfleysu var 24-vikna tímabil meðferðar með blindum skömmtum og 156-vikna tímabil með opinni meðferð. Hámarkstímalengd rannsóknarinnar var 204 vikur. Allir sjúklingar fengu Cimzia bæði á tímabilinu með blindum skömmtum og eftirfylgnitímabilinu með opinni meðferð. Samtals 199 einstaklingar (61,2% af slembiröðuðum þátttakendum) luku rannsókninni til loka viku 204.

*Lykilniðurstöður varðandi verkun*

Í klínískri rannsókn, AS001, eftir 12 vikur náðist ASAS20 svörun hjá 58% sjúklinganna sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og 64% sjúklinganna sem fengu Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við 38% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ( $p < 0,01$ ). Hjá þýðinu í heild var hlutfall þeirra sem náðu ASAS20 svörun klínískt mikilvægt og marktækt hærra í hverri heimsókn frá 1. viku út 24 viku ( $p \leq 0,001$  í hverri heimsókn) í hópnum sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysuhópinn. Eftir 12 og 24 vikur var hlutfall sjúklinga sem hafði náð ASAS40 svörun hærra í hópnum sem fengu meðferð með Cimzia samanborið við lyfleysuhópinn.

Svipaðar niðurstöður komu fram bæði í undirhópi þeirra sem voru með hryggikt og undirhópi þeirra sem voru með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Hjá konum var ekki tölfræðilega marktækur munur á ASAS20 svörun samanborið við lyfleysu fyrr en eftir 12 vikna tímapunktinn.

Bati miðað við ASAS 5/6, sjúkdómshlé að hluta til og BASDAI-50 var tölfræðilega séð marktækur eftir 12 vikur og 24 vikur og var viðvarandi allt að 48 viku hjá heildarþýðinu og jafnframt í undirhópnum. Lykilniðurstöður klínísku rannsóknarinnar AS001 varðandi verkun eru sýndar í töflu 8.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni hélst bati í öllum fyrrgreindum lykilniðurstöðum út viku 204 hjá heildarþýðinu sem og hjá undirhópnum.

**Tafla 8 Lykilniðurstöður varðandi verkun í klínísku rannsókninni AS001 (hlutfall sjúklinga)**

| Breytur                                         | Hryggikt         |                                                                       | Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu |                                                                      | Áslægur hryggbólgujúkdómur Heildarþýði |                                                                       |
|-------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia,<br>allar skömmt-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=121 | Lyfleysa<br>N=50                                                             | Cimzia,<br>allar skömmt-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=97 | Lyfleysa<br>N=107                      | Cimzia,<br>allar skömmt-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=218 |
| <b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>                   |                  |                                                                       |                                                                              |                                                                      |                                        |                                                                       |
| 12. vika                                        | 37%              | 60%*                                                                  | 40%                                                                          | 61%*                                                                 | 38%                                    | 61%**                                                                 |
| 24. vika                                        | 33%              | 69%**                                                                 | 24%                                                                          | 68%**                                                                | 29%                                    | 68%**                                                                 |
| <b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>                   |                  |                                                                       |                                                                              |                                                                      |                                        |                                                                       |
| 12. vika                                        | 19%              | 45%**                                                                 | 16%                                                                          | 47%**                                                                | 18%                                    | 46%**                                                                 |
| 24. vika                                        | 16%              | 53%**                                                                 | 14%                                                                          | 51%**                                                                | 15%                                    | 52%**                                                                 |
| <b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>                 |                  |                                                                       |                                                                              |                                                                      |                                        |                                                                       |
| 12. vika                                        | 9%               | 42%**                                                                 | 8%                                                                           | 44%**                                                                | 8%                                     | 43%**                                                                 |
| 24. vika                                        | 5%               | 40%**                                                                 | 4%                                                                           | 45%**                                                                | 5%                                     | 42%**                                                                 |
| <b>Sjúkdómshlé að hluta til<sup>(c,d)</sup></b> |                  |                                                                       |                                                                              |                                                                      |                                        |                                                                       |
| 12. vika                                        | 2%               | 20%**                                                                 | 6%                                                                           | 29%**                                                                | 4%                                     | 24%**                                                                 |
| 24. vika                                        | 7%               | 28%**                                                                 | 10%                                                                          | 33%**                                                                | 9%                                     | 30%**                                                                 |
| <b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>                |                  |                                                                       |                                                                              |                                                                      |                                        |                                                                       |
| 12. vika                                        | 11%              | 41%**                                                                 | 16%                                                                          | 49%**                                                                | 13%                                    | 45%**                                                                 |
| 24. vika                                        | 16%              | 49%**                                                                 | 20%                                                                          | 57%**                                                                | 18%                                    | 52%**                                                                 |

(a) Cimzia, allar skömmtunaráætlanir = upplýsingar varðandi Cimzia 200 mg gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2 og 4 og jafnframt varðandi Cimzia 400 mg gefið á fjögurra vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2 og 4

(b) Niðurstöður varðandi slembivalið þýði

(c) Vitnað er í Wald p-gildi varðandi samanburð á meðferð með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð og svæði.

(d) Greining á heildarþýði

NA = liggur ekki fyrir

\*  $p \leq 0,05$ ; Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\*  $p < 0,001$ ; Cimzia samanborið við lyfleysu

### Hreyfanleiki hryggjar

Hreyfanleiki hryggjar var metinn á tímabilinu með tvíblindum samanburði við lyfleysu með því að nota BASMI við nokkra tímapakta þ.á m. grunnlínu, í 12. og 24. viku. Klínískt mikilvægur og tölfraðilega marktækur munur kom fram í hverri heimsókn eftir grunnlínuheimsókn hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með Cimzia samanborið við sjúklingana sem fengu lyfleysu. Munurinn miðað við lyfleysu hafði tilhneigingu til að vera meiri í undirhópi þeirra sem voru með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu en í undirhópi þeirra sem voru með hryggikt, sem gæti verið vegna minni langvinnra vefjaskemmda hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Framfarir í BASMI línulegu skori sem höfðu náðst við viku 24 héldust út viku 204 hjá sjúklingum sem voru áfram í rannsókninni.

### *Niðurstöður varðandi svörun með tilliti til líkamlegrar færni og heilsutengdar svörunar*

Í klínísku rannsókninni AS001 greindu sjúklingar, sem fengu meðferð með Cimzia, frá marktækum framförum á líkamlegri færni samkvæmt mati með BASFI og minni verkjum samkvæmt mælikvarða á heildarverk og bakverk að næturlagi (Total and Nocturnal Back Pain NRS scales), samanborið við lyfleysu. Sjúklingarnir sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækt minni þreytu samkvæmt þeim hluta BASDAI mælikvarðans sem varðar þreytu og auknum heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt mælikvarða á lífsgæði hjá sjúklingum með hryggikt (ASQoL) og samanlögðum niðurstöðum varðandi líkamlega og andlega þætti og á öllum sviðum samkvæmt skori SF-36 könnunar á heilsufari, samanborið við lyfleysu. Sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækum framförum, samanborið við lyfleysu, varðandi vinnuafköst sem tengdust áslægum hryggbólgujúkdómi, bæði á vinnustað og heimili, samkvæmt könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey). Hjá sjúklingum sem héldu áfram í rannsókninni héldust framfarir í öllum fyrrgreindum niðurstöðum að mestu leyti út viku 204.

### *Bólguhömlun samkvæmt segulómskoðun (MRI)*

Í undirrannsókn með myndgreiningu hjá 153 sjúklingum voru merki um bólgu metin í segulómskoðun eftir 12 vikur og gefin til kynna sem breytingar frá grunnlínu samkvæmt SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori varðandi spjald- og mjaðmarbeinsliði og skori varðandi virkni hryggiktar (spondylitis spine MRI score for activity (ASspiMRI-a) og breytingum á hrygg samkvæmt Berlin-aðlögun. Í viku 12 sást marktæk hömlun með tilliti til bólgumerkja í spjald- og mjaðmarliðum og hrygg hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með Cimzia (öllum skammtahópum), hjá heildarþýði með áslægan hryggbólgujúkdóm og jafnframt í undirhópum sjúklinga með hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og höfðu bæði grunnildi og gildi við viku 204 hélst hömlun bólgumerkja bæði í spjald- og mjaðmarbeinsliðum (n=72) og í hrygg (n=82) að mestu leyti út viku 204 hjá heildarþýði með áslægan hryggbólgujúkdóm og jafnframt í báðum undirhópunum sjúklingar með hryggikt og sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

### C-OPTIMISE

Verkun og öryggi þess að minnka skammta og hætta meðferð hjá sjúklingum í viðvarandi sjúkdómshléi var metið hjá fullorðnum sjúklingum (18-45 ára) sem höfðu snemmbæran virkan áslægan hryggbólgujúkdóm (tímalengd einkenna innan við 5 ár), ASDAS gildi  $\geq 2,1$  (og svipuð skilyrði fyrir inntöku og í AS001 rannsókninni) og ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða þöldu ekki eða höfðu frábendingu við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Sjúklingarnir tóku bæði til beggja undirhópa áslægs hryggbólgujúkdóms, þ.e. hryggiktarundirhópsins og undirhópsins með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Sjúklingarnir voru teknir inn í opið 48-vikna innleiðslutímabil (A-hluti) og fengu allir þrjá 400 mg hleðsluskammta af Cimzia í viku 0, 2 og 4 og í framhaldi af því 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti frá viku 6 til og með viku 46.

Sjúklingum sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi (skilgreindir í óvirkum sjúkdómi [ASDAS $\leq 1,3$ ] á að minnsta kosti 12-vikna tímabili) og voru áfram í sjúkdómshléi í viku 48, var slembiraðað í B-hluta og fengu ýmist Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti (N=104), Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti (skammtur minnkaður, N=105) eða lyfleysu (meðferð hætt, N=104) í 48 vikur.

Aðalverkunarbreytan var hundraðshlutfall sjúklinga sem ekki versnaði í B-hluta rannsóknarinnar.

Sjúklingar sem fengu versnun í B-hlutanum, þ.e. voru með ASDAS  $\geq 2,1$  í 2 heimsóknum í röð eða ASDAS  $> 3,5$  í einhverri heimsókn í B-hluta, fengu lausnarmeðferð (escape treatment) með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti í að minnsta kosti 12 vikur (með 400 mg hleðsluskammti af Cimzia í viku 0, 2 og 4 hjá sjúklingum sem höfðu verið á lyfleysu).

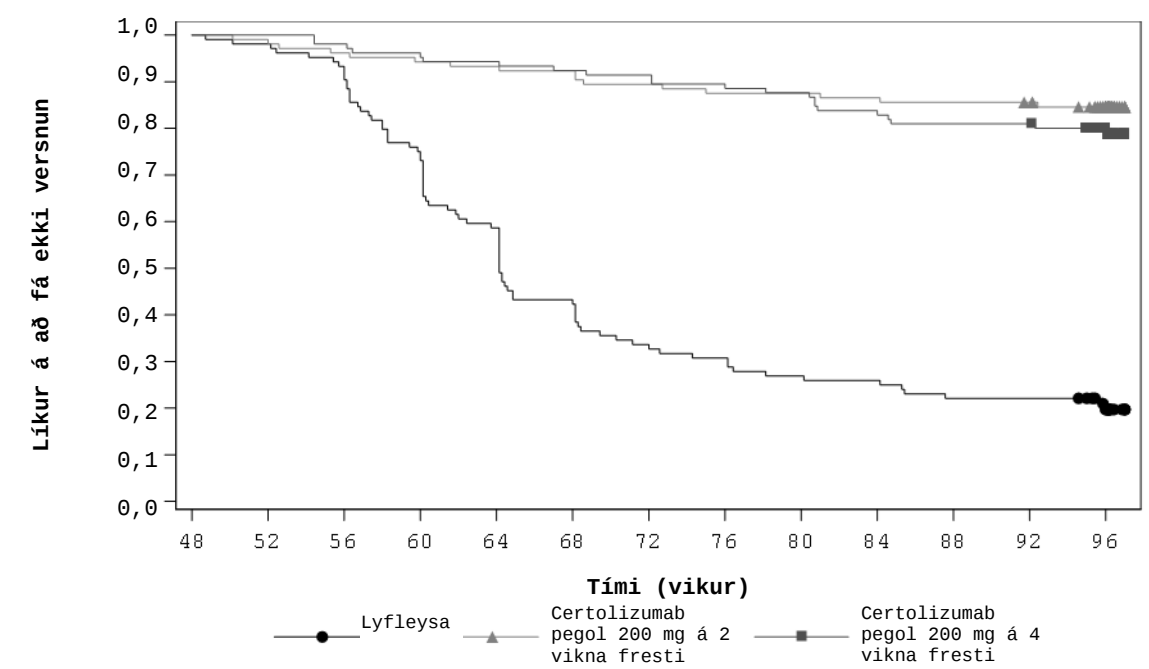
## Klínísk svörun

Hlutfall sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 48 í A-hluta var 43,9% í heildarhópnum sem hafði áslægan hryggbólgsjúkdóm og var svipað í undirhópnum hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgsjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu (45,3%) og sjúklingum með hryggikt (42,8%).

Á meðal sjúklinganna sem var slembiraðað í B-hluta (N=313) var tölfræðilega marktækt stærri hluti sjúklinga ( $p<0,001$ ; NRI [Non responder Imputation]) sem ekki versnaði þegar þeir héldu áfram á meðferð með 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti (83,7%) eða 200 mg af Cimzia á fjögurra vikna fresti (79,0%), samanborið við þá sem hættu á meðferð (20,2%).

Mismunurinn á tímalengd fram að versnun milli hópsins sem hætti á meðferð og hópanna sem fengu meðferð með Cimzia, hvors hópsins sem var, var tölfræðilega marktækur ( $p<0,001$  í báðum tilvikum) og klínískt mikilvægur. Hjá hópnum sem fékk lyfleysu kom versnun fram um það bil 8 vikum eftir að meðferð með Cimzia var hætt og í meirihluta tilvika kom versnunin fram innan 24 vikna frá því að meðferð var hætt (mynd 1).

**Mynd 1. Kaplan-Meier línurit af tímalengd fram að versnun**



NRI (Non responder imputation) var notað; niðurstöðurnar eru fyrir slembivalda þýðið.

Athugið: Tíminn fram að versnun var skilgreindur sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu versnunar. Hjá þátttakendum í rannsókninni sem ekki fengu versnun var tímalengdin fram að versnun stöðvuð á dagsetningu heimsóknarinnar í viku 96. Kaplan-Meier ferillinn var stýfður í 97 vikur þegar <5% þátttakenda voru ennþá með í rannsókninni.

Niðurstöður fyrir B-hluta eru sýndar í töflu 9.

**Tafla 9 Viðhald klínískrar svörunar í B-hluta í viku 96**

| Endapunktur                  | Lyfleysa<br>(meðferð hætt)<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>fjögurra vikna fresti<br>N=105 |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| ASDAS-MI, n (%) <sup>1</sup> |                                     |                                                  |                                                   |

| Endapunktur                                                                                              | Lyfleysa<br>(meðferð hætt)<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>fjögurra vikna fresti<br>N=105 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| B-hluti í upphafi (Vika 48)                                                                              | 84 (80,8)                           | 90 (86,5)                                        | 89 (84,8)                                         |
| Vika 96                                                                                                  | 11 (10,6)                           | 70 (67,3)*                                       | 61 (58,1)*                                        |
| <b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>                                                                         |                                     |                                                  |                                                   |
| B-hluti í upphafi (Vika 48)                                                                              | 101 (97,1)                          | 103 (99,0)                                       | 101 (96,2)                                        |
| Vika 96                                                                                                  | 22 (21,2)                           | 88 (84,6)*                                       | 77 (73,3)*                                        |
| <b>BASDAI breyting frá upphafi<br/>B-hluta (Vika 48), meðaltal<br/>minnstu kvaðrata (SE)<sup>2</sup></b> |                                     |                                                  |                                                   |
| Vika 96                                                                                                  | 3,02 (0,226)                        | 0,56 (0,176)*                                    | 0,78 (0,176)*                                     |
| <b>ASDAS breyting frá upphafi<br/>B-hluta (Vika 48), meðaltal<br/>minnstu kvaðrata (SE)<sup>2</sup></b>  |                                     |                                                  |                                                   |
| Vika 96                                                                                                  | 1,66 (0,110)                        | 0,24 (0,077)*                                    | 0,45 (0,077)*                                     |

<sup>1</sup> NRI (Non responder imputation) var notað; niðurstöður eru fyrir slembivalda þýðið.

<sup>2</sup> MMRM (mixed model with repeated measures) var notað; niðurstöður eru fyrir slembivalda þýðið.

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40 = ASAS40% response criteria; SE = staðalskekkja (Standard error);

Athugið: ASDAS meiriháttar bati er skilgreindur sem lækkun frá upphafsgildi um  $\geq 2,0$ .

Athugið: Upphafsgildi í A-hluta voru notuð sem viðmið til að skilgreina ASDAS breytur fyrir klínískan bata og ASAS breytur.

\* Nafngildi  $p < 0,001$ ; CIMZIA samanborið við lyfleysu.

### Bólguhömlun samkvæmt segulóm skoðun (MRI)

Í B-hluta voru einkenni um bólgu metin með segulómun í viku 48 og viku 96 og sýnd sem breyting frá upphafi á SIJ SPARCC og ASSpiMRI-a skori samkvæmt Berlin-aðlögun. Sjúklingar sem voru í viðvarandi sjúkdómshléi í viku 48 höfðu enga eða mjög litla bólgu og engin mikilvæg aukning á bólgu sást í viku 96 óháð meðferðarhópi.

### Endurmeðferð hjá sjúklingum sem fengu versnun

Í B-hluta, fengu 70% (73/104) sjúklinga sem fengu lyfleysu, 14% (15/105) sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti og 6,7% (7/104) sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti, versnun og fengu í kjölfarið meðferð með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti.

Á meðal 15 sjúklinga sem fengu versnun í hópnum sem fékk Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti samkvæmt slembiröðun, luku allir sjúklingarnir 12 vikum af lausnarmeðferð (rescue therapy) með Cimzia og voru með fyrirbyggjandi ASDAS gögn og af þeim voru 12 (80%) með ASDAS lítið virkan eða óvirkan sjúkdóm (þ.e. öll ASDAS gildi  $< 2,1$ ) 12 vikum eftir að opin meðferð var hafin að nýju.

Á meðal 73 sjúklinga sem fengu versnun í hópnum sem var slembiraðað á að hætta á meðferð, lauk 71 sjúklingur 12 vikna lausnarmeðferð með Cimzia og var með fyrirbyggjandi ASDAS gögn, og af þeim voru 64 (90%) með ASDAS lítið virkan eða óvirkan sjúkdóm (þ.e. öll ASDAS gildi  $< 2,1$ ) 12 vikum eftir að opna meðferðin var hafin að nýju.

Samkvæmt niðurstöðum C-OPTIMISE má íhuga minnkun skammts hjá sjúklingum með viðvarandi sjúkdómshlé eftir eitt ár á meðferð með Cimzia (sjá kafla 4.2). Mikil hætta á versnun fylgir því að hætta meðferð með Cimzia.

### Áslægur hryggbólgu sjúkdómur án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu (nr-axSpA)

Verkun og öryggi Cimzia var metið í 52-vikna, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (AS0006) hjá 317 sjúklingum  $\geq 18$  ára með áslægan hryggbólgu sjúkdóm sem hafði

komið fram eftir að þeir höfðu náð fullorðinsaldri og bakverk í minnst 12 mánuði. Sjúklingar þurftu að uppfylla viðmið ASAS fyrir nr- axSpA (að frátalinni fjölskyldusögu og góðri svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum) og vera með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun C-reactive próteins (CRP) umfram efri eðlileg mörk og/eða spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu (sacroiliitis) samkvæmt segulómskoðun, sem er merki um bólgusjúkdóm [jákvæð prófun CRP (> efri eðlileg mörk) og/eða jákvæð niðurstaða segulómskoðunar], en án greinilegra merkja um vefjaskemmdir samkvæmt myndgreiningu, í spjald- og mjaðmarbeinsliðum. Sjúklingar voru með virkan sjúkdóm samkvæmt BASDAI  $\geq 4$  og verk í hrygg  $\geq 4$  samkvæmt tölukvarða 0 til 10. Sjúklingar þurftu að hafa ekki þolað eða ekki svarað fullnægjandi minnst tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum. Sjúklingar fengu meðferð með lyfleysu eða hleðsluskammti Cimzia 400 mg í viku 0, 2 og 4 og síðan með 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti. Notkun og skammtaaðlögun hefðbundinna meðferðarlyfja (standard care-SC) (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf, sjúkdómstemplandi gigtarlyf, barksterar, verkjalyf) voru leyfð hvenær sem er. Aðalbreyta verkunar svörunin á virknimælikvarða hryggiktar (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) miklar framfarir (ASDAS-MI) í viku 52. ASDAS-MI svörun var skilgreind sem lækkan ASDAS (framfarir)  $\geq 2,0$  miðað við grunnlínu eða að ná lægstu mögulegri einkunn. ASAS 40 var aukaendapunktur.

Við grunnlínu voru 37% og 41% sjúklinga með mikla sjúkdómsvirkni (ASDAS  $\geq 2,1$ ;  $\leq 3,5$ ) og 62% og 58% sjúklinga voru með mjög mikla sjúkdómsvirkni (ASDAS  $> 3,5$ ) í CIMZIA hópnum og lyfleysuhópnum, í þeirri röð.

#### Klínísk svörun

Rannsókn AS0006, gerð á sjúklingum sem höfðu engin merki samkvæmt myndgreiningu um bólgu í spjald- og mjaðmarbeinsliðum, staðfesti áhrifin sem áður hafði verið sýnt fram á hjá þessum hópi í AS001 rannsókninni.

Í viku 52 náði tölfræðilega marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia ASDAS-MI svörun samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Sjúklingar sem fengu Cimzia sýndu einnig framfarir samanborið við lyfleysu miðað við marga þætti sjúkdómsvirkni áslægs hryggbólgujúkdóms, þ.m.t. CRP. Bæði í viku 12 og 52 var ASAS 40 svörun marktækt meiri en með lyfleysu. Lykilniðurstöður koma fram í töflu 10.

**Tafla 10 ASDAS-MI og ASAS 40 svörun í rannsókn AS0006 (hlutfall sjúklinga)**

| Breytur             | Lyfleysa<br>N= 158 | Cimzia <sup>a</sup> 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N= 159 |
|---------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|
| ASDAS-MI<br>Vika 52 | 7%                 | 47%*                                                           |
| ASAS 40<br>Vika 12  | 11%                | 48%*                                                           |
| Vika 52             | 16%                | 57%*                                                           |

<sup>a</sup> Cimzia gefið á tveggja vikna fresti með 400 mg hleðsluskammti í viku 0, 2 og 4

\*  $p < 0,001$

Allar prósentutölur sýna hlutfall sjúklinga í heildargreiningarþýðinu sem sýndu svörun.

Í viku 52 var hlutfall sjúklinga sem náði óvirkum sjúkdómi samkvæmt ASDAS (ASDAS  $< 1,3$ ) 36,4% hjá Cimzia hópnum samanborið við 11,8% hjá lyfleysuhópnum.

Í viku 52 sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia klínískt marktækar framfarir samkvæmt MASES samanborið við þá sem fengu lyfleysu (meðalbreyting LS frá grunnildi -2,4; -0,2, í þeirri röð).

### Sóraliðagigt

Verkun og öryggi Cimzia var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (PsA001) hjá 409 sjúklingum  $\geq 18$  ára með virka sóraliðagigt sem hafði komið fram á fullorðinsárum og hafði varað að minnsta kosti 6 mánuði samkvæmt greiningarskilmerkjum fyrir sóraliðagigt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)). Sjúklingarnir voru með  $\geq 3$  bólgna og auma liði og hækkun bráðastigspróteína. Sjúklingarnir voru einnig með virk sórahúðmeini eða staðfesta sögu um sóra og hafði ekki gagnast meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Fyrri meðferð með einum TNF-tálma var leyfð, 20% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með TNF-tálma. Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 (á við um báða meðferðarhópana) eða lyfleysu og í kjölfarið Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti eða 400 mg á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu á tveggja vikna fresti. 72,6% sjúklinganna fengu samhliða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og 70,2% þeirra fengu samhliða meðferð með hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aðalendapunkturarnir tveir voru hlutfall sjúklinga sem náði ACR 20 svörun eftir 12 vikur og breyting á aðlöguðum heildarmælikvarða (modified Total Sharp Score (mTSS)) eftir 24 vikur. Verkun og öryggi Cimzia hjá sjúklingum með sóraliðagigt með spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu eða áslægan hryggbólgu sjúkdóm sem aðaleinkenni hefur ekki verið greint sérstaklega.

Í kjölfar tvíblinda 24-vikna tímabilsins með samanburði við lyfleysu var 24-vikna tímabil meðferðar með blindum skömmtum og 168-vikna tímabil með opinni meðferð. Hámarkstímalengd rannsóknarinnar var 216 vikur. Allir sjúklingar fengu Cimzia í bæði tímabilinu með blindum skömmtum og eftirfylgnitímabilinu með opinni meðferð. Samtals 264 einstaklingar (64,5%) luku rannsókninni til loka viku 216.

### ACR svörun

Hlutfall ACR 20 svörunar eftir 12 og 24 vikur var tölfræðilega marktækt hærra í hópnum sem fékk meðferð með Cimzia samanborið við sjúklingana sem fengu lyfleysu ( $p < 0,001$ ). Hlutfall ACR 20 svörunar var klínískt mikilvægt í hópnum sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysuhópinn í hverri heimsókn út 24 viku (nafngildi  $p \leq 0,001$  í hverri viku). Sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia sýndu einnig marktækar framfarir með tilliti til ACR 50 og 70 svörunarhlutfalls. Eftir 12 og 24 vikur sáust batamerki á öllum breytum varðandi einkenni sem eru dæmigerð fyrir útlæga virkni sóra (t.d. fjölda bólgna liða, fjölda liða með verkjum/eyslum, fingurbólgu (dactylitis) og festumeinum (enthesitis)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Cimzia (nafn-p-gildi  $p < 0,01$ ).

Lykilniðurstöður verkunar í klínísku rannsókninni PsA001 eru sýndar í töflu 11.

**Tafla 11 Lykilniðurstöður í klínísku rannsókninni PsA001 (hlutfall sjúklinga)**

| <b>Svörun</b> | <b>Lyfleysa</b><br><b>N=136</b> | <b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg</b><br><b>á tveggja vikna festi</b><br><b>N=138</b> | <b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b><br><b>á fjögurra vikna fresti</b><br><b>N=135</b> |
|---------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACR 20</b> |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12       | 24%                             | 58%**                                                                              | 52%**                                                                                |
| Vika 24       | 24%                             | 64%**                                                                              | 56%**                                                                                |
| <b>ACR 50</b> |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12       | 11%                             | 36%**                                                                              | 33%**                                                                                |
| Vika 24       | 13%                             | 44%**                                                                              | 40%**                                                                                |
| <b>ACR 70</b> |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12       | 3%                              | 25%**                                                                              | 13%*                                                                                 |
| Vika 24       | 4%                              | 28%**                                                                              | 24%**                                                                                |
| <b>Svörun</b> | <b>Lyfleysa</b><br><b>N=86</b>  | <b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg</b><br><b>á tveggja vikna fresti</b><br><b>N=90</b> | <b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b><br><b>á fjögurra vikna fresti</b><br><b>N=76</b>  |

|                              |     |        |        |
|------------------------------|-----|--------|--------|
| <b>PASI 75<sup>(c)</sup></b> |     |        |        |
| <b>Vika 12</b>               | 14% | 47%*** | 47%*** |
| <b>Vika 24</b>               | 15% | 62%*** | 61%*** |
| <b>Vika 48</b>               | N/A | 67%    | 62%    |

- (a) Cimzia gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2 og 4
- (b) Cimzia gefið á fjögurra vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2 og 4
- (c) Hjá sjúklingum með sóra á að minnsta kosti 3% líkamsyfirborðs við upphaf rannsóknar
- \*  $p < 0,01$ , Cimzia samanborið við lyfleysu
- \*\*  $p < 0,001$ , Cimzia samanborið við lyfleysu
- \*\*\*  $p < 0,001$  (nafngildi), Cimzia á móti lyfleysu

Niðurstöðunar eru fengnar úr slembiröðuðu þýði. Meðferðarmunur: Cimzia 200 mg-lyfleysa, Cimzia 400 mg-lyfleysa (og samsvarandi 95% CI og p-gildi) eru metin með stöðluðu tvíhliða aðfelldu Wald staðalskekkju prófi. Non-responder Imputation (NRI) er notað um sjúklinga sem hættu meðferð eða ef upplýsingar um sjúkling vantaði.

Á meðal þeirra 273 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti voru 237 (86,8%) ennþá á þessari meðferð eftir 48 vikur. Af þeim 138 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti náðu 92, 68 og 48 með ACR 20/50/70 svörun eftir 48 vikur, talið í sömu röð. Af þeim 135 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti náðu 89, 62 og 41 sjúklingur ACR 20/50/70 svörun, talið í sömu röð.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni hélst svörunarhlutfall fyrir ACR 20, 50 og 70 til loka viku 216. Þetta átti einnig við um aðrar breytur útlægrar virkni (t.d. fjölda bólgna liða, fjölda liða með verkjum/eymslum, fingurbólgu (dactylitis) og festumeinum (enthesitis)).

#### *Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í klínísku rannsókninni PsA001 var hömlun á framrás vefjaskemmda metin með myndgreiningu og niðurstöðurnar gefnar til kynna sem breyting frá upphafsgildi samkvæmt aðlöguðum heildarmælikvarða (mTSS) og þáttum hans, úrátustig (Erosion Score (ES)) og mælikvarða á liðbilsminnkun (Joint Space Narrowing score (JSN)) eftir 24 vikur samanborið við upphafsgildi. Heildarmælikvarðinn var aðlagður miðað við sóraliðagigt með því að bæta við fjarliðum fingra. Samkvæmt myndgreiningu eftir 24 vikur hamlaði meðferð með Cimzia framrás sjúkdóms samanborið við lyfleysu, sem metið var eftir breytingu á heildarmælikvarða (meðaltal með aðferð minnstu fervika [ $\pm$  staðalskekkja] skor var 0,28 [ $\pm 0,07$ ] í lyfleysuhópnum samanborið við 0,06 [ $\pm 0,06$ ] í öllum skammtahópnum Cimzia;  $p=0,007$ ). Hömlun á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu var viðvarandi við meðferð með Cimzia allt að 48. viku í undirhópi sjúklinga sem voru í aukinni hættu á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu (sjúklingar með upphafsskor mTSS > 6). Hömlun á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu var viðvarandi að viku 216 hjá þeim sjúklingum sem voru áfram í rannsókninni.

#### *Líkamleg færni og áhrif á heilsufar*

Í klínísku rannsókninni PsA001 greindu sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia frá marktækum framförum, samanborið við þá sem fengu lyfleysu, með tilliti til líkamlegrar færni, metið með spurningalista sem er mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)), með tilliti til verkja samkvæmt eigin mati sjúklinga á verkjum (PAAP) og þreytu, samkvæmt mælikvarða á þreytu (Fatigue Assessment Scale (FAS)). Sjúklingarnir sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækum framförum, samanborið við lyfleysu, með tilliti til heilsutengdra lífsgæða samkvæmt spurningalista um lífsgæði hjá fólki með sóraliðagigt (the psoriatic arthritis QoL (PsAQoL)) og SF-36 PCS könnunar á líkamlegri og andlegri heilsu og afköstum í vinnu og á heimili sem tengdust sóraliðagigt, sem metið var með könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey). Framfarir í öllum fyrrgreindum niðurstöðum héldust út viku 216.

### Skellusóri

Verkun og öryggi Cimzia var metið í tveimur samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og einni samanburðarrannsókn með lyfleysu og með virku lyfi (CIMPACT) hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með miðlungs til alvarleg tilfelli af langvinnu skellusóra í að minnsta kosti 6 mánuði. Sjúklingar voru með sóra svæða- og alvarleikastuðul (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) stig  $\geq 12$ , nær yfir  $\geq 10\%$  líkamsyfirborðs (BSA), læknisfræðilegt alþjóðlegt mat (e. Physician Global Assessment-PGA)  $\geq 3$  og þar sem altæk meðferð kom til greina og/eða ljósameðferð og/eða ljósa- og lyfjameðferð. Sjúklingar sem upphaflega svöruðu ekki meðferð með lífefnalyfi (skilgreindir sem þeir sem svöruðu ekki meðferð á fyrstu 12 mánuðum meðferðar) voru undanskildir úr III stigs rannsóknunum (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Verkun og öryggi Cimzia var metið á móti etanercept í CIMPACT rannsókninni.

Í rannsóknum CIMPASI-1 og CIMPASI-2 voru samsettir aðalendapunktur verkunar það hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75-svörun og fengu læknisfræðilegt alþjóðlegt mat (PGA) sem „horfið“ eða „næstum horfið“ (með að minnsta kosti 2 punkta minnkun frá grunnildum) í 16. viku. Í CIMPACT rannsókninni var aðalendapunktur verkunar það hlutfall sjúklinga sem hafði sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI) 75-svörun í 12. viku. PASI 75 og PGA í 16. viku voru lykil aukaendapunktur. PASI 90 í 16. viku var lykil aukaendapunktur í öllum 3 rannsóknum.

Í CIMPASI-1 og CIMPASI-2 rannsóknum var lagt mat á 234 sjúklinga og 227 sjúklinga í þeirri röð. Í báðum rannsóknum var sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (eftir 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4) eða Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti. Eftir 16. viku héldu sjúklingar sem var slembiraðað á Cimzia og sem náðu PASI 50-svörun áfram að fá Cimzia fram að 48. viku á sama slembiraðaða skammti. Sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað á lyfleysu og náðu PASI 50-svörun en ekki PASI 75-svörun í 16. viku fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (með 400 mg hleðsluskammti af Cimzia í viku 16, 18 og 20). Sjúklingar með ófullnægjandi svörun í 16. viku (svöruðu ekki PASI 50) gátu fengið Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti í opinni rannsókn í að hámarki 128 vikur.

Í CIMPACT rannsókninni var lagt mat á 559 sjúklinga. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (eftir 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4) eða Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti fram að 16. viku eða etanercept 50 mg tvisvar í viku fram að 12. viku. Sjúklingum sem upprunalega var slembiraðað á Cimzia sem náðu PASI 75-svörun í 16. viku var aftur slembiraðað á grundvelli upprunalegrar skammtaáætlunar. Sjúklingum sem fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti var endurslembiraðað á Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 400 mg á 4 vikna fresti eða fengu lyfleysu. Sjúklingum sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti var endurslembiraðað á Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu. Sjúklingar voru metnir á sama hátt og í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu til loka 48. viku. Allir sjúklingar sem náðu ekki PASI 75-svörun í 16. viku fóru í útgönguhóp og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti í opinni rannsókn í að hámarki 128 vikur.

Í öllum þremur rannsóknum var blindaða 48-vikna viðhaldsmeðferðartímabilinu fylgt eftir með 96-vikna opnu meðferðartímabili fyrir sjúklinga sem höfðu sýnt svörun við PASI 50 í 48. viku. Allir þessir sjúklingar, þ.á m. þeir sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, hófu opna tímabilið með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti.

Sjúklingar voru aðallega karlar (64%) og af hvítum kynstofni (94%), meðalaldurinn 45,7 ár (18 til 80 ára); af þeim voru 7,2%  $\geq 65$  ára. Af sjúklingunum 850 sem var slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia í samanburðarrannsóknunum, höfðu 29% af sjúklingunum ekki áður fengið altæka meðferð við sóra. 47% höfðu áður fengið ljósameðferð eða ljósa- og lyfjameðferð, og 30% höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfi við sóra. Af sjúklingunum 850 höfðu 14% fengið að minnsta kosti einn TNF-tálma, 13% höfðu fengið IL-17 mótefni, og 5% höfðu fengið IL 12 / 23 mótefni. Átján prósent sjúklinga greindu frá sögu um sóraliðbólgu í upphafi. Meðal PASI skor við upphaf var 20 á bilinu frá 12 til 69. Upphafsgildi PGA mældist frá miðlungs alvarlegu (70%) til alvarlegs (30%). Meðalgildi BSA í upphafi var 25% og mældist frá 10% til 96%.

*Klínísk svörun í 16. og 48. viku*

Lykilniðurstöður CIMPASI-1 og CIMPASI-2 rannsókna eru birtar í töflu 12.

**Tafla 12 Klínísk svörun í rannsóknum CIMPASI-1 og CIMPASI-2 í 16. viku og 48. viku**

|                                                      |          | 16. vika                           |                      | 48. vika             |                      |
|------------------------------------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| CIMPASI-1                                            |          |                                    |                      |                      |                      |
|                                                      | Lyfleysa | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup> | Cimzia 400 mg<br>Q2W | Cimzia 200 mg<br>Q2W | Cimzia 400 mg<br>Q2W |
|                                                      | N=51     | N=95                               | N=88                 | N=95                 | N=88                 |
| PGA „horfið“<br>eða „næstum<br>horfið” <sup>b)</sup> | 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                                            |          |                                    |                      |                      |                      |
|                                                      | Lyfleysa | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup> | Cimzia 400 mg<br>Q2W | Cimzia 200 mg<br>Q2W | Cimzia 400 mg<br>Q2W |
|                                                      | N=49     | N=91                               | N=87                 | N= 91                | N= 87                |
| PGA „horfið“<br>eða „næstum<br>horfið” <sup>b)</sup> | 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%                |

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5 flokkunarskali. Meðferðarárangur „horfið“ (0) og „næstum horfið“ (1) þegar engin merki um sóra voru til staðar eða við eðlilegan til bleikan lit á húðskemmd, engin þykkun á skellum og engin eða lágmarks staðbundin hreistrun.

\* Cimzia á móti lyfleysu:  $p < 0,0001$ .

Svörunarhlutfall og p-gildi fyrir PASI og PGA voru metin byggt á lógístískri aðhvarfsgreiningu þar sem gögn sem uppá vantaði voru áætluð með reiknikerfi (multiple imputation) samkvæmt MCMC aðferðinni. Sjúklingar sem hættu eða drógu þátttöku sína til baka (af því að þeir náðu ekki PASI 50-svörun) voru meðhöndlaðir sem sjúklingar sem ekki sýndu svörun á 48. viku.

Niðurstöður eru úr slembiraðaða settinu.

Lykilniðurstöður úr CIMPACT rannsókninni eru birtar í töflu 13.

**Tafla 13 Klínísk svörun í CIMPACT rannsókn í 12. viku og 16. viku**

|         | 12. vika         |                                             |                               |                                  | 16. vika         |                               |                               |
|---------|------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|         | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup><br>N=165 | Cimzia 400 mg<br>Q2W<br>N=167 | Etanercept 50 mg<br>BiW<br>N=170 | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia 200 mg<br>Q2W<br>N=165 | Cimzia 400 mg<br>Q2W<br>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 „horfið” eða „næstum horfið” <sup>b)</sup> | 1,9% | 39,8%** | 50,3%* | 39,2% | 3,4% | 48,3%* | 58,4%* |
|------------------------------------------------|------|---------|--------|-------|------|--------|--------|

a) Cimzia 200 mg gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2, 4.

b) PGA 5 flokkunarskali. Meðferðarárangur „horfið“ (0) og „næstum horfið“ (1) þegar engin merki um sóra voru til staðar eða við eðlilegan til bleikan lit á húðskemmd, engin þykknun á skellum og engin eða lágmarks staðbundin hreistrun.

\* Cimzia á móti lyfleysu:  $p < 0,0001$ .

§ Rannsókn á að Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti borið saman við etanercept 50 mg tvisvar í viku sýndi að verkun Cimzia var ekki lakari (munur á milli etanercept og Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti var 8,0%, 95% CI -2,9, 18,9, byggt á fyrirfram skilgreindum 10% skekkjumörkum um að vera ekki lakara).

§§ Cimzia 400 mg á tveggja vikna fresti sýndi yfirburði samanborið við etanercept 50 mg tvisvar í viku ( $p < 0,05$ ).

\*\* Cimzia á móti lyfleysu  $p < 0,001$ . Svörunarhlutföll og p-gildi byggt á lógístískri aðhvarfsgreiningu. Gögn sem uppá vantaði voru áætluð með reiknikerfi (multiple imputation) samkvæmt MCMC aðferðinni. Niðurstöður eru úr slembiraðaða settinu.

Í öllum 3 rannsóknum var svörunarhlutfall PASI 75 marktækt hærra fyrir Cimzia samanborið við lyfleysu frá 4. viku.

Báðar skammtastærðir Cimzia sýndu fram á verkun samanborið við lyfleysu burtséð frá aldri, kyni, líkamsþyngd, líkamsþyngdarstuðli (BMI), hversu lengi sóra sjúkdómurinn hafði varað, fyrri meðhöndlunum með altækum meðferðum og fyrri lífefnameðferðum.

#### Viðhald svörunar

Í samþættri greiningu á CIMPASI-1 og CIMPASI-2 hjá sjúklingum sem voru með PASI 75-svörun í 16. viku og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti (N=134 af 175 slembiröðuðum þátttakendum) eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (N=132 af 186 slembiröðuðum þátttakendum), var viðhaldshlutfall svörunar í 48. viku 98,0% og 87,5%, talið í þeirri röð. Á meðal sjúklinga sem voru PGA hreinir eða næstum hreinir í 16. viku og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti (N=103 af 175) eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (N=95 af 186), var viðhaldshlutfall svörunar í 48. viku 85,9% og 84,3%, talið í þeirri röð.

Viðhald svörunar var metið eftir 96 vikur til viðbótar af opinni meðferð (vika 144). Af slembivöldum þátttakendum náðist ekki í 21% við eftirfylgni fyrir viku 144. Skammtur var aukinn í Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti til þess að viðhalda svörun hjá u.þ.b. 27% þátttakenda sem luku rannsókninni og fóru í opna hluta meðferðarinnar með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti á milli viku 48 og 144. Í greiningu þar sem allir sjúklingar með meðferðarþrest voru taldir til þeirra sem ekki sýna svörun, var viðhald svörunar hjá meðferðarhópnum sem fékk Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti fyrir viðkomandi endapunkt, eftir 96 vikna opna viðbótarmeðferð, 84,5% fyrir PASI 75 hjá þeim sjúklingum sem sýndu svörun við viku 16 og 78,4% fyrir PGA „horfið“ eða „næstum horfið“. Viðhald svörunar hjá meðferðarhópnum sem fékk Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, sem hóf opna tímabilið með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, var 84,7% fyrir PASI 75 hjá þeim sjúklingum sem sýndu svörun í viku 16 og 73,1% fyrir PGA „horfið“ eða „næstum horfið“.

Svörunarhlutföll voru metin byggð á lógístískri aðhvarfsgreiningu þar sem gögn sem uppá vantaði voru áætluð yfir 48 eða 144 vikur með reiknikerfi (multiple imputation) (MCMC aðferðin) ásamt NRI fyrir meðferðir sem virkuðu ekki.

Í CIMPACT rannsókninni hjá þeim sem voru með PASI 75-svörun í 16. viku og sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti og var slembiraðað á annaðhvort Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti,

Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu, var hlutfall þeirra með PASI 75-svörun hærra í 48. viku í Cimzia hópunum samanborið við lyfleysuhópinn (98,0%, 80,0% og 36,0%, í þeirri röð). Á meðal þeirra með PASI 75-svörun í 16. viku sem fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti og var slembiraðað á annaðhvort Cimzia 400 mg á 4 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu, var hlutfall þeirra með PASI 75-svörun hærra í 48. viku í Cimzia hópunum samanborið við lyfleysuhópinn (88,6%, 79,5% og 45,5%, í þeirri röð). Sama reiknigildi og notað var fyrir þá sem ekki sýndu svörun (non-responder imputation) var notað fyrir gögn sem uppá vantaði.

#### *Lífsgæði / niðurstöður samkvæmt sjúklingum*

Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan bata í viku 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) frá grunnigildi samanborið við lyfleysu í DLQI (Dermatology Life Quality Index) skori. Meðal DLQI lækun (bati) frá grunnigildi var á bilinu -8,9 til -11,1 með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, frá -9,6 til -10,0 með Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti á móti -2,9 til -3,3 fyrir lyfleysu í viku 16.

Auk þess, í 16. viku, var Cimzia meðferð tengd við hærra hlutfall sjúklinga sem náðu DLQI skori 0 eða 1 (Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, 45,5% og 50,6%, talið í þeirri röð; Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, 47,4% og 46,2%, talið í þeirri röð, borið saman við lyfleysu, 5,9% og 8,2%, talið í þeirri röð).

Bati með tilliti til DLQI skors var viðvarandi eða lækkaði lítillega út viku 144.

Sjúklingar sem fengu Cimzia tilkynntu um meiri bata en þeir sem fengu lyfleysu á Hospital Anxiety and Depression Scale kvarðanum (HADS)-D.

#### Ónæmismyndun

Upplýsingarnar hér fyrir neðan endurspeglar það hlutfall sjúklinga sem álitnir voru mótefnajákvæðir fyrir certolizumabi pegoli samkvæmt niðurstöðum ELISA-prófs og síðar með næmari aðferð og eru niðurstöðurnar verulega háðar næmi og sértæki rannsóknaraðferðarinnar. Tíðni jákvæðra niðurstaðna mótefnaprófs (þ.m.t. hlutleysandi mótefna) er verulega háð ýmsum þáttum, þ.m.t. næmi og sértæki prófsins, aðferðafræði prófsins, meðhöndlun sýna, tímasetningu sýnatöku, samhliða lyfjanotkun og undirliggjandi sjúkdómi. Af þessum ástæðum getur samanburður á tíðni mótefna gegn certolizumabi pegoli í rannsóknunum sem lýst er hér fyrir neðan og tíðni mótefna í öðrum rannsóknum eða gegn öðrum lyfjum verið misvísandi.

#### Iktsýki

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á iktsýki var heildarhlutfall sjúklinga sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti, 9,6%. U.þ.b. einn þriðji af þeim sjúklingum sem voru mótefnajákvæðir var með mótefni með hlutleysandi virkni *in vitro*. Minni tíðni mótefnamyndunar var hjá sjúklingum sem samhliða voru meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum við grunnlínu en hjá þeim sem ekki notuðu ónæmisbælandi lyf. Mótefnamyndun tengdist minnkaðri plasmabéttni lyfsins og hjá sumum sjúklingum minni verkun.

Í 2 langtíma (útsetning í allt að 5 ár) opnum rannsóknum var heildarhlutfall sjúklinga sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti 13% (8,4% af heildarfjölda sjúklinga hafði skammvinna myndun mótefna og 4,7% til viðbótar hafði varanlega myndun mótefna gegn Cimzia). Áætlað var að heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með varanlega minnkun á plasmabéttni lyfs væri 9,1%. Svipað og í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var jákvæð mótefnamyndun tengd minnkaðri verkun hjá sumum sjúklingum.

Líkan fyrir lyfhrif sem er byggt á niðurstöðum úr III. stigs rannsóknum spáir fyrir um að u.þ.b. 15% sjúklinganna þrói mótefni á 6 mánuðum á ráðlagðri meðferðaráætlun (200 mg á tveggja vikna fresti eftir hleðsluskammt) án samhliða meðferðar með metótrexati. Þessi fjöldi minnkar með auknum skömmtum af samhliða metótrexatmeðferð. Þessar niðurstöður eru nokkuð samhljóma þeim upplýsingum sem komið hafa fram.

### Sóraliðagigt

Heildarhlutfall sjúklinga, sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti fram að 24. viku, var 11,7% í III. stigs samanburðarrannsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með sóraliðagigt. Mótefnamyndun tengdist minnkaðri plasmabéttni lyfsins.

Yfir allt tímabil rannsóknarinnar (allt að 4 ár útsetningar) var heildarhlutfall sjúklinga með mótefni við Cimzia, sem voru greinanleg í a.m.k. eitt skipti, 17,3% (8,7% voru með skammvinna myndun og 8,7% til viðbótar voru með viðvarandi myndun mótefna við Cimzia). Heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með viðvarandi lækkun þéttni lyfs í plasma var metið 11,5%.

### Skellusóri

Í III. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og virkt lyf, var hlutfall sjúklinga sem höfðu jákvæða mótefnasvörun við Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti meðan á meðferðinni stóð fram að 48. viku 8,3% (22/265) og 19,2% (54/281) fyrir Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti og Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, talið í þeirri röð. Í CIMPASI-1 og CIMPASI-2 höfðu sextíu sjúklingar jákvæða mótefnasvörun. Hjá 27 af þessum sjúklingum var hægt að meta hlutleysandi mótefni og höfðu þeir jákvæða svörun. Fyrstu tilvik jákvæðrar mótefnasvörunar á opna rannsóknartímabilinu komu fram hjá 2,8% (19/668) sjúklinga. Jákvæð mótefnasvörun var tengd við lækkun plasmabéttni lyfja og í sumum sjúklingum með minnkaðri virkni.

### Áslægur hryggbólusjúkdómur

#### AS001

Heildarhlutfall sjúklinga sem voru með mótefni gegn Cimzia, sem voru greinanleg í að minnsta kosti eitt skipti fram að 24. viku var 4,4% í III. stigs AS001 samanburðarrannsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm (undirhópunum hryggikt og áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu). Mótefnamyndun tengdist lækkaðri plasmabéttni lyfsins.

Yfir allt tímabil rannsóknarinnar (allt að 192 vikur) var heildarhlutfall sjúklinga með mótefni við Cimzia, sem voru greinanleg í a.m.k. eitt skipti, 9,6% (4,8% voru með tímabundna myndun og 4,8% til viðbótar voru með viðvarandi myndun mótefna gegn Cimzia). Heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með viðvarandi lækkun á þéttni lyfs í plasma var áætlað 6,8%.

#### AS0006 og C-OPTIMISE

Næmara og lyfjaþolnara próf sem notað var í fyrsta skipti í AS0006 rannsókninni (og síðar einnig í C-OPTIMISE rannsókninni) leiddi til stærra hlutfalls sýna sem höfðu mælanleg mótefni gegn Cimzia og þar með hærri tíðni sjúklinga sem flokkaðir voru sem mótefnajákvæðir.

Í AS0006 var heildartíðni sjúklinga sem voru jákvæðir m.t.t. mótefna gegn Cimzia 97% (248/255 sjúklingum) eftir allt að 52-vikna meðferð. Aðeins hæstu títrar tengdust lækkun á plasmabéttni Cimzia, hins vegar sáust engin áhrif á virkni. Svipaðar niðurstöður m.t.t. mótefna gegn Cimzia sáust í C-OPTIMISE. Niðurstöður úr C-OPTIMISE sýndu einnig að minnkun á Cimzia skammtinum í 200 mg á fjögurra vikna fresti breytti ekki niðurstöðum varðandi ónæmismyndun.

Um 22% (54/248) sjúklinga í AS0006 sem voru með mótefni gegn Cimzia á hvaða tíma sem er voru með mótefni sem voru flokkuð sem hlutleysandi. Staða hlutleysandi mótefna var ekki metin í C-OPTIMISE rannsókninni.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Plasmabéttni certolizumabs pegols var almennt skammtaháð. Lyfjahvörf hjá sjúklingum með iktsýki og sóra voru sambærileg lyfjahvörfum hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum.

### Frásög

Eftir gjöf undir húð náðist hámarksþéttni certolizumabs pegols í plasma á 54 til 171 klst. eftir inndælingu. Aðgengi (F) certolizumabs pegols er u.þ.b. 80% (á bilinu 76% til 88%) eftir gjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál (V/F) var áætlað 8,01 l í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki og 4,71 l í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skellusóra.

### Umbrot og brotthvarf

Pegýling, samgilt tengi PEG pólýmera við peptíð, seinkar brotthvarfi þessara eininga úr blóðrásinni á ýmsan hátt, dregur m.a. úr úthreinsun um nýru, próteinsundrun og ónæmismyndun. Samkvæmt því er certolizumab pegól Fab mótefnahluti, samtengdur polýetýlen glýkóli í þeim tilgangi að lengja lokahelmingunartíma Fab mótefnishlutans til jafns við gildi heils mótefnis. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) var u.þ.b. 14 dagar fyrir alla skammta sem prófaðir voru.

Úthreinsun eftir gjöf undir húð var áætluð 21,0 ml/klst. í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki; einstaklingsbundinn mismunur var 30,8% (CV) og mismunur milli skipta hjá hverjum einstaklingi var 22,0%. Þegar það var metið samkvæmt fyrra ELISA-prófi, varð u.þ.b. þreföld aukning á úthreinsun þegar mótefni gegn certolizumabi pegoli voru til staðar. Samanborið við 70 kg einstakling er úthreinsunin 29% minni hjá einstökum sjúklingum með virka iktsýki sem eru 40 kg og 38% meiri hjá einstökum sjúklingum með virka iktsýki sem eru 120 kg. Úthreinsunin eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með sóra var 14 ml/klst.; einstaklingsbundinn mismunur var 22,2% (CV).

Fab mótefnahlutinn er samsettur úr próteinhlutum og gert er ráð fyrir að hann brotni niður í peptíð og amínósýrur með próteinleysingu. Sundruðu polýetýlen glýkól-hlutarnir hverfa fljótt úr plasma og útskiljast í óþekktu magni um nýru.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf certolizumabs pegols eða polýetýlen glýkól-hluta þess. Hins vegar komu ekki fram nein áhrif á úthreinsun kreatínins í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem grundvallaðist á rannsóknum á sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með ákvæðum skömmtum fyrir fólk með í meðallagi eða mikið skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf polýetýlen glýkól-hluta certolizumabs pegols eru álitin vera háð nýrnastarfsemi, en hafa ekki verið metin hjá fólki með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar klínískar rannsóknir til að meta áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf certolizumabs pegols.

#### *Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar klínískar rannsóknir á öldruðum sjúklingum. Ekki hafa komið í ljós aldurstengd áhrif á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki, en í þeim hópi voru 78 þátttakendur (13,2% af heildarþýðinu) 65 ára eða eldri og elsti þátttakandinn var 83 ára. Engin breyting háð aldri sást í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra.

#### *Meðganga*

Í klínískri rannsókn fékk 21 kona viðhaldsskammt af Cimzia sem var 200 mg eða 400 mg á 2 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti, meðan á meðgöngu stóð og í að minnsta kosti 13 vikur eftir fæðingu (sjá kafla 4.6).

Samkvæmt líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var miðgildi altækrar útsetningar fyrir Cimzia í rannsókuðum skammtaáætlunum metið sem 22% (AUC) og 36% (Cmin) lægra meðan á meðgöngu stóð (lækkunin var mest á síðasta þriðjungi meðgöngu) en eftir fæðingu eða hjá þeim sjúklingum sem ekki voru þungaðir.

Þó að þéttni certolizumab pegols í plasma sé minni á meðgöngu en eftir fæðingu, var hún samt sem áður á sama þéttibili og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru þungaðir, með sóra, axSpA og liðagigt.

## Kyn

Kyn hafði engin áhrif á lyfjahvörf certolizumabs pegols. Þar sem úthreinsun minnkar með minnkandi líkamsþyngd, ættu konur almennt að verða fyrir meiri almennri útsetningu fyrir certolizumabi pegoli.

## Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Á grundvelli gagna úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru tengsl milli útsetningar og svörunar hjá rannsóknarþýðinu staðfest, með tilliti til meðalplasmaþéttni certolizumabs pegols og verkunar, milli lyfjagjafa ( $C_{avg}$ ) (skilgreining á ACR 20 svörun). Dæmigerð ( $C_{avg}$ ) sem leiðir til helmings af hámarks möguleika á ACR 20 ( $EC_{50}$ ) var 17  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ). Að sama skapi var, á grundvelli III. stigs klínískra rannsókna hjá sjúklingum með sóra, hlutfall útsetningar á móti svörun staðfest með plasmaþéttni certolizumab pegol á móti PASI með  $EC_{90}$  í 11,1  $\mu\text{g/ml}$ .

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Grundvallarrannsóknir á öryggi, aðrar en klínískar, voru gerðar á cynomolgus öpum. Við vefjameinafræðilegar rannsóknir á rottum og öpum kom í ljós blöðrumyndun í frumum, aðallega í átfrumum, í fjölda líffæra (eitlum, á stungustað, milta, nýrnahettu, legi, leghálsi, æðafækju í heila og í þekjufrumum æðafækjunnar). Sennilegt er að þetta orsakist af upptöku frumna á polyétýlen glýkól-helmungi. *In vitro* rannsóknir á starfshæfni átfrumna með blöðrumyndun benti til að þess að starfsemin væri óskert á öllum sviðum sem prófuð voru. Rannsóknir á rottum bentu til > 90% brotthvarfs polyétýlen glýkóls þremur mánuðum eftir gjöf staks skammts, með þvagi, sem var aðalútskilnaðarleiðin.

Certolizumab pegol víxlverkar ekki við nagdýra TNF. Þess vegna hafa rannsóknir á eiturveikunum á æxlun verið gerðar með ósamgena hvarfefni sem þekkti rottu TNF. Hugsanlega er gildi þessara upplýsinga takmarkað með tilliti til áhættu fyrir menn. Engin áhrif sáust á heilsufar móðurdýrs eða á frjósemi kvendýra, fósturvísi-fóstur og á æxlun um og eftir got hjá rottum, þegar notað var nagdýra mótefni gegn rottu TNF- $\alpha$  PEGylated Fab (cTN3 PF), eftir langvarandi TNF- $\alpha$  bælingu. Hjá karlrottum sást minnkaður hreyfanleiki sæðisfrumna og tilhneiging til minnkaðs sæðisfrumnafjölda.

Rannsóknir á dreifingu hafa sýnt fram á að hverfandi magn cTN3 PF berst í blóðrás fósturs um fylgju og nýfæddra afkvæma með móðurmjólk. Certolizumab pegol binst ekki Fc-viðtaka í ungbörnum (FcRn). Upplýsingar úr *ex vivo* rannsókn með mannalíkani af lokuðu hringrásarkerfi yfir fylgju bendir til lítils eða hverfandi flutnings yfir í fósturhólf. Auk þess hafa tilraunir með gegnfrumun (transcytosis) fyrir tilstilli FcRn í frumum eftir genaflutning (transfected) með FcRn úr mönnum sýnt óverulegan flutning (sjá kafla 4.6).

Engin stökkbreytandi eða sundrandi áhrif sáust í forklínískum rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með certolizumab pegoli.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumasetat  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

Sjá einnig kafla 6.4 varðandi geymsluþol við stofuhita að hámarki 25°C.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2° – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Áfylltar sprautur má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi. Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** áfylltum sprautum.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Eins ml áfyllt sprauta (teg. I gler) með tappa (brómóbútýl gúmmí), sem inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli. Nálarhlífin er úr stýrenbútadíen gúmmí sem inniheldur afleiðuefni úr náttúrulegu latex gúmmí (sjá kafla 4.4).

Pakkning með 2 áfylltum sprautum og tveimur sprittþurrkum.

Fjölpakkning sem inniheldur 6 áfylltar sprautur (3 pakkningar með 2 sprautum hver) og 6 sprittþurrkur (3 pakkningar með 2 sprittþurrkum hver).

Fjölpakkning sem inniheldur 10 áfylltar sprautur (5 pakkningar með 2 sprautum hver)

og 10 sprittþurrkur (5 pakkningar með 2 sprittþurrkum hver).

Pakkning með 2 áfylltum sprautum með nálarvörn og 2 sprittþurrkum (eingöngu ætlað til notkunar af heilbrigðisstarfsfólki).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ítarlegar leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf Cimzia í áfylltri sprautu er að finna í fylgiseðlinum. Lyfið er einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussel

Belgía

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2009.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

Certolizumab pegol er raðbrigða, mannaaðlagður (humanised) hluti mótefnis (Fab´fragment) gegn TNFα (tumour necrosis factor alpha) sem tjáður er í *Escherichia coli* og samtengdur polýetýlen glýkóli (PEG).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling).

Tær til ópallýsandi, litlaus til gul lausn. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 4,7.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Cimzia, ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við:

- í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARDs), þ.m.t. metótrexati. Þegar um er að ræða óþol fyrir metótrexati eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við, má gefa Cimzia sem einlyfjameðferð.
- alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið meðferð með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum áður.

Komið hefur í ljós að Cimzia hægir á framgangi liðskemmda, metið með röntgenmyndum, og bætir líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Cimzia er ætlað til meðferðar við alvarlegum virkum áslægum hryggbólgujúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum, sem felur í sér:

*Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS)) (einnig nefnd áslægur hryggbólgujúkdómur samkvæmt myndgreiningu)*

Sjúklingar með alvarlega virka hryggikt sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða þola ekki bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs).

*Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu (einnig nefndur áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu)*

Sjúklingar með alvarlegan virkan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu en með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun C-reactive próteins (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun, sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða þola ekki bólgueyðandi gigtarlyf.

### Sóraliðagigt

Cimzia, ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað fullnægjandi meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.

Þegar um er að ræða óþol fyrir metótrexati eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við má gefa Cimzia sem einlyfjameðferð.

### Skellusóri (Plaque Psoriasis)

Cimzia er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum skellusóra í fullorðnum sem geta tekið þátt í altækum meðferðum.

Sjá nánari upplýsingar um verkun í kafla 5.1.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð sjúkdómanna sem Cimzia er ætlað til meðferðar við eiga að hefja og hafa eftirlit með meðferð. Afhenda á sjúklingum sérstakt áminningarkort.

### Skammtar

#### Iktsýki, sóraliðabólga, hryggjarliðbólga, skellusóri

##### Hleðsluskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga er 400 mg (gefið sem tvær inndælingar undir húð sem eru hvor fyrir sig 200 mg) í viku 0, 2 og 4. Þegar um iktsýki og sóraliðagigt er að ræða skal halda áfram metótrexatgjöf meðan á Cimzia meðferð stendur, þegar það á við.

##### Viðhaldsskammtur

###### Iktsýki

Eftir upphafsskammt er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki 200 mg á tveggja vikna fresti. Þegar klínísk svörun hefur verið staðfest má íhuga að gefa í staðinn 400 mg viðhaldsskammt á fjögurra vikna fresti. Þegar við á skal halda áfram gjöf metótrexats meðan á meðferð með Cimzia stendur.

###### Áslægur hryggbólgujúkdómur

Eftir upphafsskammt er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með áslægan hryggbólgujúkdóm 200 mg á tveggja vikna fresti eða 400 mg á fjögurra vikna fresti. Eftir meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár hjá sjúklingum með viðvarandi sjúkdómshlé, má íhuga að minnka viðhaldsskammtinn í 200 mg á fjögurra vikna fresti (sjá kafla 5.1).

### Sóraliðagigt

Eftir gjöf upphafsskammts er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með sóraliðagigt 200 mg á tveggja vikna fresti. Þegar klínísk svörun hefur verið staðfest má íhuga að gefa í staðinn 400 mg viðhaldsskammt á fjögurra vikna fresti. Þegar við á skal halda áfram metótrexatgjöf meðan á meðferð með Cimzia stendur.

Varðandi ofangreindar ábendingar benda fyrirbyggjandi gögn til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Vandlega skal endurmeta áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein batamerki eftir 12 vikna meðferð.

### Skellusóri

Eftir upphafsskammtinn er viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir sjúklinga með skellusóra 200 mg á 2 vikna fresti. Íhuga má 400 mg skammt á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem svara ekki nægilega vel (sjá kafla 5.1).

Fyrirliggjandi gögn hjá fullorðnum með skellusóra benda til að klínísk svörun fáiast vanalega innan 16 vikna eftir að meðferð er hafin. Áframhaldandi meðferð skal ígrunda vel í tilfellum sjúklinga

sem sýna engin merki um framfarir á fyrstu 16 vikum meðferðar. Margir sjúklingar sem kunna að sýna hluta af svörum gætu tekið frekari framförum í meðferð sem er lengri en 16 vikur.

#### Ef gleymst hefur að gefa skammt

Ráðleggja skal sjúklingum sem gleyma skammti að gefa Cimzia skammt um leið og munað er eftir því og gefa síðan lyfið samkvæmt fyrirmælum.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Börn og unglingar (< 18 ára)*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### *Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Við lyfjahvarfagreiningu hjá rannsóknarþýði komu engin aldurstengd áhrif í ljós (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Cimzia hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að veita ráðleggingar varðandi skammta (sjá kafla 5.2).

#### Lyfjagjöf

Allt innihald (1 ml) áfyllta lyfjapennans skal eingöngu gefið með inndælingu undir húð. Hentugir staðir til inndælingar eru læri og kviður.

Sjúklingarnir geta sprautað sig sjálfir með áfyllta lyfjapennanum eftir viðeigandi þjálfun í réttri spraututækni, ef lækni álitur það viðeigandi og viðhaft er nauðsynlegt læknisfræðilegt eftirlit. Læknirinn á að ræða við sjúklinginn hvaða stungulyfsform sé hentugast.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar, t.d. sýklasótt eða tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðalalvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sýkingar

Fylgjast þarf náið með sjúklingum með tilliti til vísbendinga og einkenna um sýkingar, m.a. berkla, áður en meðferð með Cimzia hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Þar sem brotthvarf certolizumab pegols getur tekið allt að fimm mánuði, skal halda eftirliti áfram út það tímabil (sjá kafla 4.3).

Ekki má hefja meðferð með Cimzia hjá sjúklingum með virka, klínískt mikilvæga sýkingu, þ.m.t. langvinnar eða staðbundnar sýkingar, fyrir en náðst hefur stjórn á sýkingunni (sjá kafla 4.3).

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á Cimzia meðferð stendur. Hætta skal gjöf Cimzia ef sjúklingur fær nýja alvarlega sýkingu, þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir ihuga notkun Cimzia handa sjúklingum sem hafa fengið endurteknar sýkingar eða tækifærissýkingar eða sem eru með undirliggjandi sjúkdóma sem hugsanlega gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum, þ.m.t. samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja.

Hugsanlegt er að sjúklingar með iktsýki fái ekki dæmigerð einkenni sýkingar, m.a. hita, vegna sjúkdómsins og samhliða lyfjanotkunar. Þess vegna er mikilvægt að greina fljótt sýkingar, sérstaklega snemmkomin ódæmigerð einkenni alvarlegra sýkinga, til þess að sjúkdómsgreining og meðferð dragist sem minnst.

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, þ.m.t. sýklasótt og berklum (þ.m.t. dreifberklar, dreifður sjúkdómur og sjúkdómur utan lungna) og öðrum tækifærissýkingum (t.d. váfumyglu (histoplasmosis), nócardia, dreifð hvítsveppasýking (candidiasis)) hjá sjúklingum sem eru á Cimzia. Sum þessara tilfella hafa reynst banvæn.

### Berklar

Áður en meðferð með Cimzia hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar og dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta mat á að fela í sér ítarlega sjúkrasögu sjúklinga með sögu um berkla eða sem hugsanlega hafa umgengist fólk með virka berkla og sem hafa verið eða eru á ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf, þ.e. túberkúlín berklahúðpróf, og röntgenmyndatöku af lungum hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd prófanna sé skráð á áminningarkort sjúklingsins. Læknar eru minntir á hættuna á fálaskri, neikvæðri niðurstöðu túberkúlín berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast fyrir eða meðan á meðferð stendur, má ekki hefja meðferð með Cimzia og stöðva verður meðferð (sjá kafla 4.3).

Ef grunur er um dulda berkla, ætti að ráðfæra sig við lækni sem hefur sérfræðipækkingu í meðferð við berklum. Leggja skal vandlega ígrundað mat á hlutfall áhættu/ávinninga Cimzia meðferðar við þær aðstæður sem nefndar eru hér að neðan.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi berklameðferð, í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Cimzia er hafin.

Einnig ber að íhuga berklameðferð áður en meðferð með Cimzia er hafin, hjá þeim sjúklingum sem hafa sögu um dulda eða virka berkla, þegar ekki er hægt að staðfesta að meðferð hafi verið fullnægjandi, og hjá sjúklingum með verulega áhættuþætti fyrir berklum, þrátt fyrir að niðurstöður berklaprófs séu neikvæðar. Burtséð frá berklabólusetningu, skal íhuga líffræðilegar rannsóknir við skimun berkla áður en Cimzia meðferð hefst, ef einhverjar líkur eru á dulinni berklasýkingu.

Þrátt fyrir fyrri eða samhliða fyrirbyggjandi meðferð við berklum, hafa komið upp tilfelli um virka berkla hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með TNF-tálmum, þ.m.t. með Cimzia. Sumir sjúklingar sem hafa fengið árangursríka meðferð við virkum berklum hafa þróað aftur með sér berkla meðan á meðferð með Cimzia hefur staðið.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni (t.d. þrálátur hósti, vöðvarýrnun/þyngdartap, hitavella, þróttleysi) sem benda til berklasýkingar koma fram meðan á Cimzia meðferð stendur eða eftir að henni lýkur.

### Endurvirkjun lifrabólgu B veiru (HBV)

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur komið fram hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)) við notkun TNF-tálma, þar á meðal certolizumab pegols. Í sumum tilvikum hefur það reynst banvænt.

Sjúklinga á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin. Mælt er með að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu leiti ráða hjá lækni með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólgu B.

Fylgjast skal vel með HBV-berum, sem þarfnast meðferðar með Cimzia, hvað varðar einkenni virkrar HBV-sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Fullnægjandi upplýsingar um meðferð með veirulyfjum til að hindra endurvirkjun lifrabólgu B liggja ekki fyrir varðandi sjúklinga sem eru lifrabólgu B berar og eru á meðferð með TNF-tálmum. Eigi endurvirkjun

lifrabólgu B sér stað á að hætta meðferð með Cimzia og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð.

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgun

Hugsanlegur þáttur TNF-tálma í þróun illkynja sjúkdóma er ekki þekktur. Gæta skal varúðar þegar meðferð með TNF-tálma er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða þegar íhuguð er að halda áfram meðferð hjá sjúklingum sem fá illkynja sjúkdóm.

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki hægt að útiloka hugsanlega hættu á eitilkrabbameinum, hvítblæði eða öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-tálmum.

Í klínískum rannsóknum á Cimzia og öðrum TNF-tálmum hefur verið greint frá fleiri tilvikum eitilkrabbameina og annarra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu TNF-tálma en hjá sjúklingum í samanburðarhópum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með TNF-tálmum. Aukin undirliggjandi hættu er á eitilkrabbameinum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki með langvarandi mjög virkan bólugsjúkdóm, sem gerir áhættumat flóknara.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða hjá sjúklingum sem hafa haldið áfram á meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan á Cimzia meðferð stóð.

#### *Húðkrabbamein*

Greint hefur verið frá sortuæxli og bjálkkrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-tálmum, þ.m.t. certolizumab pegoli (sjá kafla 4.8). Mælt er með reglulegri húðskoðun, einkum hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

#### *Illkynja sjúkdómar hjá börnum*

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá illkynja sjúkdómum, sumum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungu fólki (upp að 22 ára aldri) sem fengu meðferð með TNF-tálmum (upphaf meðferðar  $\leq 18$  ára). Um það bil helmingur tilvika var eitilkrabbamein. Hin tilvikin voru ýmsar tegundir illkynja sjúkdóma m.a. mjög sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem venjulega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á þróun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum sem fá meðferð með TNF-tálmum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum T-frumu eitilæxla í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-tálmum. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxla er mjög illvígur sjúkdómur og er yfirleitt banvænn. Meirihluti tilkynnta tilvika vegna TNF-tálma áttu sér stað hjá unglingum og ungum karlmönnum með Crohns-sjúkdóm eða sáraristilbólgu. Næstum allir þessir sjúklingar höfðu verið á meðferð með ónæmisbælandi lyfjunum azatíopríni og/eða 6-merkaptópúríni samhliða TNF-tálma eða verið í slíkri meðferð áður en þeir greindust. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun T-frumu eitilæxlis í lifur og milta hjá sjúklingum sem fá meðferð með Cimzia.

#### Langvinn lungnateppa (COPD)

Í klínískri rannsókn, þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-tálma, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega langvinna lungnateppu, var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum eða á höfuð og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu sögu um miklar reykingar. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-tálma handa sjúklingum með langvinna lungnateppu, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

### Hjartabilun

Cimzia á ekki að nota hjá sjúklingum með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun (sjá kafla 4.3). Í klíniskri rannsókn sem gerð var með öðrum TNF-tálma var greint frá versnun hjartabilunar og aukinni dánartíðni vegna hjartabilunar. Einnig hefur verið greint frá tilvikum versnunar hjartabilunar hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu Cimzia. Nota skal Cimzia með varúð hjá sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Hætta verður meðferð hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

### Áhrif á blóðmynd

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, við meðferð með TNF-tálmu. Í tengslum við notkun Cimzia hefur stöku sinnum verið greint frá aukaverkunum á blóðmynd, m.a. klínískt marktækri frumnafæð (t.d. hvítfrumnafæð, blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð) (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á öllum sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef þeir fá einkenni sem benda til blóðmeina eða sýkingar (t.d. þrálátur hiti, marblettir, blæðingar, fölvi) meðan á Cimzia meðferð stendur. Íhuga skal að hætta meðferð með Cimzia hjá sjúklingum með staðfest veruleg frávik í blóðmynd.

### Aukaverkanir á taugakerfi

Notkun TNF-tálma hefur verið tengd mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða vísbendingum í myndgreiningu um afmýlingarsjúkdóm, m.a. heila- og mænisigg (M.S, multiple sclerosis). Hjá sjúklingum, sem eru með undirliggjandi afmýlingarsjúkdóm í miðtaugakerfi eða sem hafa nýlega greinst með slíkan sjúkdóm, skal vega og meta hugsanlegan ávinning af meðferð á móti áhættu TNF-tálma meðferðar áður en Cimzia meðferð er hafin. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum taugasjúkdóma, m.a. flogaveiki, taugabólgu og úttaugakvilla, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Cimzia.

### Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá svæsum ofnæmisviðbrögðum eftir Cimzia gjöf. Sum tilvikanna hafa komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia. Ef svæsin viðbrögð koma fram, skal tafarlaust stöðva Cimzia gjöf og hefja viðeigandi meðferð.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Cimzia hjá sjúklingum sem hafa fengið veruleg ofnæmisviðbrögð við öðrum TNF-tálma. Hjá þeim sjúklingum ber að gæta varúðar.

### Latex ofnæmi

Nálarhlífin inni í hettunni sem er tekin af Cimzia áfyllta lyfjapennanum inniheldur afleiðuefni úr náttúrulegu latex gúmmíi (sjá kafla 6.5). Snerting við náttúrulegt latex gúmmí getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi. Engin latex mótefnakaprótein hafa enn komið er fundist í lausu hettu Cimzia áfyllta lyfjapennans. Engu að síður er ekki hægt að útiloka alveg hugsanleg ofnæmisviðbrögð hjá einstaklingum með ofnæmi fyrir latexi.

### Ónæmisbæling

Þar sem TNF (tumour necrosis factor) er bólgumiðill og breytir ónæmissvörun í frumum er möguleiki á að TNF-tálmar, þ.m.t. Cimzia, geti valdið ónæmisbælingu og hafi með því áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum.

### Sjálfsöfnæmi

Cimzia meðferð getur leitt til kjarnamótefnamyndunar (ANA) og í sjaldgæfum tilvikum til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (sjá kafla 4.8). Langtímaáhrif meðferðar með Cimzia á þróun sjálfsöfnæmis er ekki þekkt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum, eftir meðferð með Cimzia, á að hætta meðferð. Cimzia hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með rauða úlfa (sjá kafla 4.8).

### Ónæmisaðgerðir

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Cimzia mega gangast undir ónæmisaðgerðir þó ekki með lifandi bóluefni. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um viðbrögð við lifandi ónæmisaðgerðum eða annarstígs smit til annarra vegna lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá Cimzia. Ekki skal gefa sjúklingum sem eru á Cimzia meðferð lifandi bóluefni.

Í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með iktsýki komu fram svipuð mótefnasvör milli Cimzia meðhöndlaðra og lyfleysu þegar bóluefni með pneumokokkafjölsykrungum og influensu bóluefni voru gefin samtímis Cimzia. Hjá sjúklingum sem fengu Cimzia samhliða metótrexati var vessabundin svörun (humoral response) minni samanborið við sjúklinga sem fengu Cimzia eitt og sér. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

### Notkun samhliða öðrum líftæknilyfjum

Greint var frá alvarlegum sýkingum og dauðfyrningafæð í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra (interleukín-1 viðtakablokka) eða abatacepts (CD28 breytir) og annars TNF-tálma, etanercept, þar sem viðbótarávinningur varð enginn samanborið við meðferð með TNF-tálma eingöngu. Vegna eðlis þeirra aukaverkana sem komu fram í samsettri meðferð með annaðhvort abatacepti eða anakinra, geta svipaðar eiturvekanir einnig komið fram við samsetta meðferð með anakinra eða abatacepti og öðrum TNF-tálum. Þess vegna er ekki mælt með samsettri meðferð með certolizumab pegoli og anakinra eða abatacepti (sjá kafla 4.5).

### Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með Cimzia. Hafa skal í huga 14 daga helmingunartíma certolizumabs pegols ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Hafa skal hafa náði eftirlit með sjúklingum sem þarfnast skurðaðgerðar, meðan á Cimzia meðferð stendur með tilliti til sýkinga og gera skal viðeigandi ráðstafanir.

### Virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time (aPTT))

Komið hafa í ljós áhrif á ákveðnar mælingar á storkutíma hjá sjúklingum á Cimzia meðferð. Cimzia getur orsakað falska hækkun á niðurstöðum aPTT mælinga hjá sjúklingum sem ekki eru með blóðstorkufrávik. Þessi áhrif hafa komið fram á PTT-Lupus storkuprófi (LA) og á stöðluðum virkjuðum tromboplastíntíma (STA-PTT) (Automate próf frá Diagnostica Stago), og á „HemosIL APTT-SP liquid“ og „HemosIL lyophilised silica“ prófum frá Instrumentation Laboratories. Áhrif á aðrar mælingar á aPTT eru hugsanleg. Engar vísbendingar eru um að Cimzia meðferð hafi áhrif á storknun blóðs *in vivo*. Eftir að sjúklingar hafa fengið Cimzia skal gæta varúðar við túlkun óeðlilegra niðurstaðna storkurannsókna. Ekki hafa komið fram áhrif á mælingar trombín-tíma (TT) og prótombín-tíma (PT).

### Aldraðir sjúklingar

Þrátt fyrir að reynsla sé takmörkuð, kom greinilega fram hækkuð sýkingatíðni í klínískum rannsóknum hjá þátttakendum  $\geq 65$  ára samanborið við yngri þátttakendur. Gæta skal varúðar við meðferð hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega ber að vera vakandi fyrir sýkingum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, hafði samhliða meðferð með metótrexati, barksterum, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) og verkjalyfjum engin áhrif á lyfjahvörf certolizumabs pegols.

Ekki er mælt með samsettri meðferð með certolizumab pegoli og anakinra eða abatacepti (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf Cimzia og metótrexats hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf metótrexats. Í samanburði milli rannsókna virtust lyfjahvörf certolizumabs pegols svipuð og áður hafði komið fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur sem geta orðið þungaðar

Íhuga skal notkun viðunandi getnaðarvarna fyrir konur sem geta orðið þungaðar. Meta skal klínískra þörf fyrir áframhaldandi Cimzia meðferð hjá konum sem ráðgera þungun. Ef ákveðið er að fjarlægja Cimzia úr líkamanum fyrir getnað skal haldið áfram að nota getnaðarvarnir í 5 mánuði eftir síðasta skammt af Cimzia (sjá kafla 5.2).

### Meðganga

#### Gögn um menn

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (fleiri en 1.500 þunganir með útsetningu fyrir Cimzia á fyrsta þriðjungi) með framsýnum upplýsingum þar sem niðurstaða meðgöngu var þekkt, benda til þess að Cimzia valdi hvorki vansköpun né eiturvefnum á fóstur/nýbura. Gögnum er áfram safnað úr lyfjagátartilkygningum og úr meðgönguskrá.

Í meðgönguskrá (OTIS rannsóknin) var hlutfall alvarlegra fæðingargalla hjá nýburum sem fæddust lifandi 15/132 (11,4%) hjá konum sem voru meðhöndlaðar með Cimzia a.m.k. á fyrsta þriðjungi og 8/126 (6,3%) hjá konum með sama sjúkdóm en sem voru ekki meðhöndlaðar með Cimzia (hlutfallsleg áhætta 1,85; 95% CI 0,74 til 4,60). Svipuð vensl komu fram þegar konur sem voru meðhöndlaðar með Cimzia voru bornar saman við konur sem voru ekki með sjúkdóm með ábendingu fyrir Cimzia (hlutfall 10/126 [7,9%] og hlutfallsleg áhætta 1,65; 95% CI 0,75 til 3,64). Ekki var hægt að auðkenna mynstur yfir alvarlega eða minniháttar fæðingargalla. Ekki var greinanlegur munur á milli hópsins sem var meðhöndlaður með Cimzia og beggja samanburðarhópanna m.t.t. bráðafósturláts, alvarlegra eða tækifærissýkinga, sjúkrahúsinnlagna, aukaverkana við bóluefnum hjá börnum sem fylgt var eftir fram að 5 ára aldri. Ekki var tilkynnt um andvana fæðingar eða fósturlát í Cimzia meðferðarhópnum en tilkynnt var um 2 andvana fæðingar og 3 fósturlát hjá þeim sem ekki voru útsett fyrir sjúkdómnum. Aðferðafræðilegar takmarkanir rannsóknarinnar geta haft áhrif á túlkun gagna, þ.m.t. vegna lítills úrtaks og vegna þess að rannsóknin var ekki slembiröðuð.

Í klínískri rannsókn á 21 konu sem fékk Cimzia á meðgöngu, var certolizumab pegol þéttni í plasma innan marka þéttni sem fannst hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru þungaðir (sjá kafla 5.2).

Í klínískri rannsókn voru 16 konur meðhöndlaðar með certolizumab pegol (200 mg á 2 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti) á meðgöngu. Þéttni certolizumab pegols í plasma mæld hjá 14 ungbörnum við fæðingu var fyrir neðan magngreiningarmörk (Below the Limit of Quantification, BLQ) í 13 sýnum; í einu sýni var þéttin 0,042 µg/ml þar sem plasmahlutfall ungbarns/móður við fæðingu var 0,09%. Í viku 4 og viku 8 var öll þéttni hjá ungbörnum fyrir neðan magngreiningarmörk. Klínísk áhrif lágra certolizumab pegol gilda hjá ungbörnum er ekki þekkt. Mælt er með að bíða í a.m.k. 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammti móður á meðgöngu áður en lifandi eða lifandi-veikluð bóluefni (t.d. BCG-bóluefni) eru gefin, nema í tilfellum þar sem ávinningur bólusetningarinnar vegur greinilega þyngra en fræðileg áhætta af gjöf lifandi eða lifandi-veiklaðra bóluefna til ungbarnsins.

#### Gögn um dýr

Dýrarrannsóknir með nagdýra mótefni gegn TNF-α (anti-rat) gáfu engar vísbendingar um skerta frjósemi eða skaðleg áhrif á fóstur. Hins vegar eru þær ófullnægjandi með tilliti til áhrifa á æxlun hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Vegna hömlunar á TNF-α getur Cimzia, sem gefið er á meðgöngu, haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura.

Rannsóknir sem ekki eru klínískar gefa til kynna að lítið eða hverfandi magn samsvarandi (homologue) Fab-hluta certolizumabs pegols (ekkert Fc svæði) berist yfir fylgju (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er klínískt nauðsynlegt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

### Brjóstagjöf

Konur með barn á brjósti mega nota Cimzia.

Í klínískri rannsókn hjá 17 konum með barn á brjósti sem fengu meðferð með Cimzia, sást að certolizumab pegol berst í hverfandi magni úr plasma í móðurmjólk. Hlutfall certolizumab pegol skammts fyrir móður sem berst í ungbarn á 24 klst. tímabili, var áætlað 0,04% til 0,30 %. Auk þess, þar sem certolizumab pegol er prótein sem brotnar niður í meltingarvegi eftir inntöku, er gert ráð fyrir að nýting (absolute bioavailability) sé mjög lítil hjá brjóstmýlkingi.

### Frjósemi

Komið hafa fram áhrif á niðurstöður mælinga á hreyfihæfni sáðfrumna og tilhneiging til fækkunar sáðfrumna hjá karlkyns nagdýrum, án augljósra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Í klínískri rannsókn sem gerð var til að meta áhrif certolizumab pegols á viðmiðunarpætti varðandi gæði sæðis, voru 20 heilbrigðir karlkyns þátttakendur sem handahófskennt fengu stakan 400 mg skammt af certolizumab pegoli eða lyfleysu undir húð. Eftir 14 vikna eftirfylgni, voru engin meðferðaráhrif af certolizumab pegoli sjáanleg á gæði viðmiðunarpáttanna varðandi gæði sæðis samanborið við lyfleysu.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cimzia getur haft óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. svimi, sjóntruflanir og þreyta) geta komið fram eftir gjöf Cimzia (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

#### Iktsýki

Cimzia var rannsakað hjá 4.049 sjúklingum með iktsýki í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 92 mánuði.

Í samanburðarrannsóknunum var meðferðarlengd sjúklinga sem fengu Cimzia u.þ.b. 4 sinnum lengri samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Þessi mismunur á meðferðarlengd er fyrst og fremst vegna þess að þeir sem fengu lyfleysu voru líklegri til að hætta snemma þátttöku. Í rannsóknunum RA-I og RA-II var auk þess skilyrði að stöðva meðferð hjá þeim sem ekki höfðu svarað meðferð í 16. viku, meirihluti þeirra var á lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknum var hlutfall þeirra sjúklinga sem hætti á meðferð vegna aukaverkana 4,4% hjá þeim sem fengu Cimzia og 2,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá 14,4% sjúklinga sem fengu Cimzia og 8,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu tilheyrir líffæraflokknum „Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra“, greint var frá aukaverkunum í flokknum „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“ hjá 8,8% sjúklinga sem fengu Cimzia og 7,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu og í flokknum „Húð og undirhúð“ var greint frá aukaverkunum hjá 7,0% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Áslægur hryggbólgujúkdómur

Cimzia var upphaflega rannsakað hjá 325 sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm (þ.m.t. hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu) í klínísku rannsókninni AS001 í allt að 4 ár, sem fól í sér 24-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24-vikna tímabil með blindum skömmtum og 156-vikna tímabil með opinni meðferð. Cimzia var í framhaldi af því rannsakað hjá 317 sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu í rannsókn á 52 vikna tímabili með samanburði við lyfleysu (AS0006). Cimzia var einnig rannsakað hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm (þ.m.t. hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu) í klínískri rannsókn í allt að

96 vikur sem fól í sér 48-vikna opið innleiðslutímabil (N=736) og í kjölfarið 48-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu (N=313), hjá sjúklingum sem voru í viðvarandi sjúkdómshléi (C-OPTIMISE). Cimzia var einnig rannsakað í 96 vikna opinni rannsókn hjá 89 sjúklingum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm með staðfesta sögu um versnandi fremri æðahjúpsbólgu. Í öllum 4 rannsóknunum var öryggi hjá þessum sjúklingum í samræmi við öryggi við meðferð við iktsýki og fyrri reynslu af Cimzia.

### Sóraliðagigt

Cimzia var rannsakað hjá 409 sjúklingum með sóraliðagigt í klínísku rannsókninni PsA001 í allt að 4 ár, sem fól í sér 24-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24-vikna tímabil með blindum skömmtum og 168-vikna tímabil með opinni meðferð. Öryggi hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu meðferð með Cimzia var sambærilegt við öryggi hjá sjúklingum með iktsýki og fyrri reynslu af Cimzia.

### Skellusóri

Cimzia var rannsakað hjá 1112 sjúklingum með sóra í stýrðum og opnum samanburðarrannsóknum í allt að 3 ár. Í fasa III rannsókninni var upphaflega tímabilinu og viðhaldstímabilinu fylgt eftir með 96 vikna opnu meðferðartímabili (sjá kafla 5.1). Langtíma öryggissnið fyrir 400 mg af Cimzia á 2 vikna fresti og 200 mg af Cimzia á 2 vikna fresti var almennt sambærilegt og í samræmi við fyrri reynslu af Cimzia.

Allt til loka 16. viku í klínískum samanburðarrannsóknum var hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir 3,5% með Cimzia og 3,7% með lyfleysu.

Hlutfall sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum sem hættu meðferð vegna aukaverkana var 1,5% fyrir sjúklinga sem fengu Cimzia og 1,4% fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar voru til loka 16. viku tilheyrðu líffæraflokkunum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra sem var tilkynnt um hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Cimzia og 7% sjúklings sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað hjá 4,1% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu, og tilkynnt var um sjúkdóma í húð og undirhúð hjá 3,5% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem eru taldar geta tengst Cimzia eru taldar upp í töflu 1 hér fyrir neðan eftir líffæraflokki og fjölda tilfella og byggist það aðallega á reynslu úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem og tilfellum eftir markaðssetningu. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); örsjaldan koma fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

| Líffæraflokkur                                       | Tíðni      | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra               | Algengar   | Bakteríusýkingar (m.a. ígerð), veirusýkingar (þ.m.t. ristill, papillomaveira, influensa)                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Sjaldgæfar | Sýklasótt (þ.m.t. fjölkerfabilun, sýklasóttarlost), berklar (þ.m.t. dreifberklar, dreifður sjúkdómur og sjúkdómur utan lungna), sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar)                                                                                                                                            |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | Sjaldgæfar | Illkynja sjúkdómar í blóði og eitlum (þ.m.t. eitilkrabbamein og hvítblæði), krabbameinsæxli, húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli, sár sem eru undanfari krabbameins (m.a. hvítskellur í munni, fæðingarblettur með sortufrumum (melanocytic nevus), góðkynja æxli og blöðrur (m.a. vörtur af völdum papilloma veiru) |

| Líffæraflokkur                    | Tíðni            | Aukaverkanir                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Æxli í meltingarvegi, sortuæxli                                                                                                                                                     |
|                                   | Tíðni ekki þekkt | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma)*, Kaposi-sarkmein                                                                                                                          |
| Blóð og eitlar                    | Algengar         | Eosínófiklaröskun, hvítfrumnafæð (m.a. daufkyrningafæð og eitilfrumnafæð)                                                                                                           |
|                                   | Sjaldgæfar       | Blóðleysi, eitlastækkarir, blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun                                                                                                                         |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Blóðfrumnafæð, miltisstækkun, rauðkornafjölgun, frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna                                                                                             |
| Ónæmiskerfi                       | Sjaldgæfar       | Æðabólga, rauðir úlfar, lyfjaofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmislost), ofnæmissjúkdómar, jákvæðar niðurstöður mælinga á sjálfsofnæmismótefnum                                                |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Ofsabjúgur, sarkmein, sermissótt, spikfellsbólga (panniculitis) (m.a. rósahnútar (erythema nodosum)), versnun einkenna húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)**                       |
| Innkirtlar                        | Mjög sjaldgæfar  | Skjaldkirtilssjúkdómar                                                                                                                                                              |
| Efnaskipti og næring              | Sjaldgæfar       | Ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans (elektrolýtaójafnvægi), blóðfituröskun, röskun á matarlyst, þyngdarbreytingar                                                             |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Útfellingar járn í vefjum (hemosiderosis)                                                                                                                                           |
| Geðræn vandamál                   | Sjaldgæfar       | Kvíði og skapsveiflur (þ.m.t. tengd einkenni)                                                                                                                                       |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Sjálfsvígstilraun, óráð, andleg skerðing                                                                                                                                            |
| Taugakerfi                        | Algengar         | Höfuðverkur (m.a. mígreni), skyntruflanir                                                                                                                                           |
|                                   | Sjaldgæfar       | Úttaugakvilli, sundl, skjálfti                                                                                                                                                      |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Krampi, bólga í heilataug, röskun á samhfæingu eða jafnvægi                                                                                                                         |
|                                   | Tíðni ekki þekkt | Heila- og mænusigg (multiple sclerosis)*, Guillain-Barré heilkenni*                                                                                                                 |
| Augu                              | Sjaldgæfar       | Sjóntruflanir (m.a. sjónskerðing), bólga í auga og augnloki, óeðlileg seyting tára                                                                                                  |
| Eyru og völundarhús               | Sjaldgæfar       | Eyrnasuð, svimi                                                                                                                                                                     |
| Hjarta                            | Sjaldgæfar       | Hjartakvillar (m.a. hjartabilun), blóðþurrðarsjúkdómur í kransæðum, hjartsláttaróregla (þ.m.t. gáttatif), hjartsláttarónot                                                          |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Gollurshúsbólga, gáttasleglarof (atrioventricular block)                                                                                                                            |
| Æðar                              | Algengar         | Háþrýstingur                                                                                                                                                                        |
|                                   | Sjaldgæfar       | Blæðing (hvar sem er), ofstorknun blóðs (m.a. segabláæðabólga, lungnablóðrek), yfirlið, bjúgur (m.a. útlægur bjúgur, bjúgur í andliti), húðblæðingar (m.a. margúll, punktblæðingar) |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Heilablóðfall, kölkun í slagæðum, Raynaud-heilkenni, marmarahúð (livedo reticularis), háráðavíkkun                                                                                  |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Sjaldgæfar       | Astmi og tengdir sjúkdómar, fleiðruvökvi og einkenni þess, teppa og bólga í öndunarvegum, hósti                                                                                     |
|                                   | Mjög sjaldgæfar  | Millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga                                                                                                                                               |
| Meltingarvegur                    | Algengar         | Ógleði                                                                                                                                                                              |

| Líffæraflokkur                                                                           | Tíðni           | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | Sjaldgæfar      | Vökrvasöfnun í kviðarholi, sár í meltingarvegi og rof í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi (hvar sem er), munnbólga, meltingartruflanir, þaninn kviður, þurrkur í munni og koki                                                                                                           |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Sársauki við að kyngja, ofhreyfingar                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lifur og gall                                                                            | Algengar        | Lifrabólga (m.a. hækkuð gildi lifrarentsímá),                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                          | Sjaldgæfar      | Lifrarsjúkdómar (m.a. skorpulifur), gallteppa, bilirúbínhækkun                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Gallsteinar                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Húð og undirhúð                                                                          | Algengar        | Útbrot                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                          | Sjaldgæfar      | Hárlos, ný tilfelli sóra eða versnun sóra (þ.m.t. sóri í lófum og á iljum (palmopplantar pustular psoriasis) og tengdir sjúkdómar, húðbólga og exem, röskun á starfsemi svitakirtla, sár á húð, ljósnæmi, þrymlabólur, litarbreytingar í húð, þurrkur í húð, sjúkdómar í nöglum og naglbeði |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Húðhreistrun og flögnun, blöðruhúðbólga, breyting á áferð hárs, Stevens-Johnson heilkenni**, regnbogaroði**, húðskæningsviðbrögð                                                                                                                                                            |
| Stoðkerfi og stoðvefur                                                                   | Sjaldgæfar      | Vöðvasjúkdómar, aukning á kreatín fosfókínasa í blóði                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nýru og þvaggfæri                                                                        | Sjaldgæfar      | Skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi, einkenni frá þvagblöðru og þvagrás                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Æxlunarfæri og brjóst                                                                    | Sjaldgæfar      | Truflun á tíðahring og tíðablæðingum (m.a. tíðateppa), kvilli í brjóstum                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Röskun á kynlífi                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað                                        | Algengar        | Hiti, verkur (hvar sem er), þróttleysi, kláði (hvar sem er), viðbrögð á stungustað                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                          | Sjaldgæfar      | Kuldahrollur, Inflúensulík veikindi, breytt skynjun á hitastigi, nætursviti, húðroði                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Fistill (óháð staðsetningu)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rannsóknarniðurstöður                                                                    | Sjaldgæfar      | Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, lengdur blóðstorkutími                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Aukning á þvagsýru í blóði                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Áverkar, eitranir og aukaverkanir sem tengjast starfsháttum við lyfjagöfina (procedures) | Sjaldgæfar      | Húðskaði, röskun á gróanda                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Þessar aukaverkanir hafa verið tengdar flokki TNF-tálma, en tíðni með certolizumab pegoli er ekki þekkt.

\*\*Þessar aukaverkanir hafa verið tengdar flokki TNF tálma.

Að auki hafa sjaldan komið fram eftirfarandi aukaverkanir, þegar Cimzia hefur verið notað við öðrum ábendingum: Þrengsli og teppa í meltingarvegi, almennt versnandi á heilsufar, fósturlát og geldsæði.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Sýkingar

Nýgengihlutfall sýkingatilfella í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á iktsýki var 1,03 á hvert sjúklingaár hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia og 0,92 á hvert sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sýkingarnar voru aðallega í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýkingar og sýkingar í neðri hluta öndunarvegjar og herpesveirusýkingar (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á iktsýki með lyfleysu voru fleiri ný tilfelli alvarlegra sýkinga í Cimzia meðferðarhópunum (0,07 á hvert sjúklingaár; allir skammtar) samanborið við lyfleysu (0,02 á hvert sjúklingaár). Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru m.a. lungnabólga, berklasýkingar. Alvarlegar sýkingar voru einnig m.a. ífarandi tækifærisýkingar (t.d. pneumocystissýking, vélindabólga af völdum sveppasýkingar, dreifð nókardíu- og herpeszostersýking). Það eru engar vísbendingar um aukna sýkingarhættu við lengri tíma útsetningu (sjá kafla 4.4).

Nýgengihlutfall sýkingatilfella í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á sóra var 1,37 á hvert sjúklingaár fyrir alla sjúklinga sem fengu Cimzia og 1,59 á hvert sjúklingaár fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sýkingarnar voru aðallega sýkingar í efri öndunarvegi og veirusmit (þar með taldar herpesveirusýkingar). Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,02 á hvert sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu Cimzia. Engar alvarlegar sýkingar voru tilkynntar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um aukna sýkingarhættu vegna langvarandi notkunar.

### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumufjölgun

Að undanskildu húðkrabbameini sem er ekki sortuæxli, komu fram 121 illkynja sjúkdómar, þ.m.t. 5 tilfelli eitilkrabbameins, í klínískum rannsóknnum á iktsýki hjá 4.049 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia í sem samsvarar 9.277 sjúklingaárum. Eitilkrabbamein komu fram í nýgengihlutfalli 0,05 á hver 100 sjúklingaár og sortuæxli í nýgengihlutfalli 0,08 á hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu Cimzia í klínískum rannsóknnum á iktsýki (sjá kafla 4.4). Einnig kom fram eitt tilfelli eitilkrabbameins í III. stigs klínísku rannsókninni á sóraliðagigt.

Að sortuæxli undanskildu sáust 11 tilvik af illkynjuðu húðkrabbameini, þar með talið 1 tilfelli eitilæxlis í klínískum rannsóknnum á Cimzia þar sem 1112 sjúklingar voru meðhöndlaðir á sem svar til 2300 sjúklingaára.

### Sjálfsöfnæmi

Í lykilrannsóknunum á iktsýki hjá sjúklingum sem voru ANA neikvæðir við grunnlínu þróuðu 16,7% þeirra sem fengu meðferð með Cimzia ANA jákvæða títra samanborið við 12% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir and-dsDNA mótefnum við grunnlínu, mældust 2,2% sjúklinga sem fengu Cimzia með jákvæðan and-dsDNA mótefnastyrk samanborið við 1,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Í bæði klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og opnum eftirfylgnirannsóknnum á iktsýki var sjaldgæft að greint væri frá heilkenni sem líktist rauðum úlfum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá mótefnamiðluðum sjúkdómum, orsakatengsl við Cimzia eru ekki þekkt. Áhrif langtímameðferðar með Cimzia á þróun sjálfsöfnæmissjúkdóma eru ekki þekkt.

### Viðbrögð á stungustað

Í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á iktsýki komu fram viðbrögð á stungustað hjá 5,8% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Cimzia svo sem roðapöt, kláði, margúll, verkir, bólga eða mar, samanborið við 4,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. 1,5% sjúklinga sem voru meðhöndluð með Cimzia fundu fyrir verkjum á stungustað sem leiddi þó í engu tilviki til þess að meðferð væri hætt.

### Hækkun kreatínfosfókínasa

Tíðni hækkunar kreatínfosfókínasa (CPK) var almennt hærri hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm en hjá sjúklingum með iktsýki. Tíðni hækkaði bæði hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (2,8% hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm á móti 0,4% hjá sjúklingum með iktsýki) og sjúklingum sem fengu meðferð með Cimzia (4,7% hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm á móti 0,8% hjá sjúklingum með iktsýki). Hækkun CPK í rannsókninni á áslægum hryggbólgujúkdómi var yfirleitt væg til miðlungsmikil, tímabundin og án þekkts klíníks mikilvægis og ekkert tilvik leiddi til brottfalls.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Engar skammtaháðar eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Endurteknir skammtar allt að 800 mg undir húð og 20 mg/kg í bláæð hafa verið gefnir. Í tilvikum ofskömmtnunar er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingunum með tilliti til aukaverkana eða áhrifa og hefja tafarlaust viðeigandi meðferð við einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, TNF-alfa tálmar (TNF- $\alpha$ ), ATC flokkur: L04AB05

### Verkunarháttur

Cimzia hefur mikla sækni í manna TNF- $\alpha$  og binst honum með klofnunarstuðli (KD) sem er 90 pM (picomolar). TNF- $\alpha$  er lykil bólguvaldandi cytókín sem gegnir aðalhlutverki í bólguferlinu. Cimzia hlutleysir sérhæft TNF- $\alpha$  (4 ng/ml IC<sub>90</sub> til hömlunar á TNF- $\alpha$  í *in vitro* prófi á eiturverkunum á L929 bandvefssarkmeinsfrumur hjá músunum) en hlutleysir ekki lymphotoxin  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ).

Sýnt var fram á að Cimzia hlutleysir, skammtaháð, himnutengd og leysanleg manna TNF- $\alpha$ . Ræktun einkirninga með Cimzia leiddi til skammtaháðrar hömlunar á lípópólýsakkarið (LPS) virkjuðu TNF- $\alpha$  og IL-1 $\beta$  myndunar í manna einkirningum.

Cimzia inniheldur ekki svæði sem getur kristallast (Fc), sem venjulega er til staðar í heilu mótefni, og bindur hvorki komplement né veldur mótefnisháðri frumumiðaðri frumueitrun *in vitro*. Það veldur ekki stýrðum frumudauða *in vitro* í einfrumungum, eitilfrumum, eða niðurbroti (degranulation) daufkyrninga í manna blóði úr útæðum.

### Verkun og öryggi

#### Iktsýki

Verkun og öryggi Cimzia var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum sem voru  $\geq 18$  ára með virka iktsýki sem greind var samkvæmt skilmerkjum „American College of Rheumatology“ (ACR), RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID 2). Hjá sjúklingunum voru  $\geq 9$  liðir bólgnir og aumur og allir höfðu verið með virka iktsýki í að minnsta kosti 6 mánuði áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Í báðum rannsóknunum var Cimzia gefið undir húð, samhliða metótrexati til inntöku, í lágmark 6 mánuði í sömu skömmtnum (stable doses) sem voru að lágmarki 10 mg vikulega í 2 mánuði. Það er engin reynsla af samsettri meðferð með Cimzia og öðrum sjúkdómshenjandi lyfjum en metótrexati.

Verkun og öryggi Cimzia var metið í slembaðri, tvíblindri klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (C-EARLY) hjá fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki, sem höfðu ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlf áður. Í C-EARLY rannsókninni voru sjúklingar  $\geq 18$  ára og allir með  $\geq 4$  bólgna og auma liði og urðu að hafa verið greindir með meðalalvarlega eða alvarleg virka ágenga iktsýki á síðustu 12 mánuðum (skilgreint samkvæmt 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) flokkunarviðmiði). Meðaltími frá sjúkdómsgreiningu var 2,9 mánuðir og sjúklingarnir höfðu ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlf (þ.m.t. metótrexat) áður. Í Cimzia og lyfleysuhópnum hófst notkun metótrexats í viku 0 (10 mg/viku) og var smáaukin í hámarksskammt sem þoldist í viku 8 (lágmarksskammtar 15 mg/viku, hámarksskammtar 25 mg/viku voru leyfðir) og viðhaldið alla rannsóknina (meðalskammtur metótrexats eftir viku 8 fyrir lyfleysuhópinn var 22,3 mg/viku og fyrir Cimzia hópinn 21,1 mg/viku).

**Tafla 2 Lýsing á klínískri rannsókn**

| Rannsóknar-númer         | Fjöldi sjúklinga | Virk skammtaáætlun                                                                                 | Tilgangur rannsóknar                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RA-I<br>(52 vikur)       | 982              | 400 mg (0, 2, 4 vikur) með metótrexati<br>200 mg eða 400 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd. Aðrir aðalendapunktur: ACR 20 í 24. viku og breyting frá grunnlínu á mTSS í 52. viku                                                              |
| RA-II<br>(24 vikur)      | 619              | 400 mg (0, 2, 4 vikur) með metótrexati<br>200 mg eða 400 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd. Aðalendapunktur: ACR 20 í 24. viku                                                                                                                |
| C-EARLY<br>(að 52 vikum) | 879              | 400 mg (0,2,4 vikur) með metótrexati<br>200 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati              | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlf áður.<br>Fyrsti endapunktur: hlutfall sjúklinga í viðvarandi sjúkdómshlé* í viku 52 |

mTSS: aðlagður heildarmælikvarði (modified Total Sharp Score)

\*Viðvarandi sjúkdómshlé í viku 52 er skilgreint sem DAS28[ESR] < 2,6 í viku 40 og viku 52.

### Einkenni

Niðurstöður klínísku rannsóknanna RA-I og RA-II má sjá í töflu 3. Í báðum klínísku rannsóknunum náðist tölfræðilega marktækt meiri ACR 20 og ACR 50 svörun, samanborið við lyfleysu, frá 1. viku og 2. viku, talið í sömu röð. Svörun hélst út 52. viku (RA-I) og 24. viku (RA-II). Af 783 sjúklingum sem í upphafi fengu virka meðferð samkvæmt slembiröðun RA-I, luku 508 sjúklingar 52 vikna meðferð með samanburði við lyfleysu og fóru í opna framhaldsrannsókn. Af þeim luku 427 sjúklingar 2 ára opinni eftirfylgnirannsókn og voru útsettir fyrir Cimzia í 148 vikur alls. ACR 20 svörunarhlutfallið sem kom fram á þessum tímapunkti var 91%. Minnkun (RA-I) frá grunnlínu, samkvæmt DAS28 (ESR(sökk)), var einnig marktækt meiri ( $p < 0,001$ ) í 52. viku (RA-I) og 24. viku (RA-II) samanborið við lyfleysu og viðhélst í 2 ár í opinni framhaldsrannsókn á RA-I.

**Tafla 3 ACR svörun í klínísku rannsóknum RA-I og RA-II**

|                   | Rannsókn RA-I<br>Samsett meðferð með metótrexati<br>(24 og 52 vikur) |                                                                  | Rannsókn RA-II<br>Samsett meðferð með metótrexati<br>(24 vikur) |                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Svörun            | Lyfleysa + metótrexat<br>N=199                                       | Cimzia<br>200 mg<br>+ metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=393 | Lyfleysa + metótrexat<br>N=127                                  | Cimzia<br>200 mg<br>+ metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=246 |
| ACR 20<br>Vika 24 | 14%                                                                  | 59%**                                                            | 9%                                                              | 57%**                                                            |

|                                     |     |       |     |       |
|-------------------------------------|-----|-------|-----|-------|
| Vika 52                             | 13% | 53%** | N/A | N/A   |
| <b>ACR 50</b>                       |     |       |     |       |
| Vika 24                             | 8%  | 37%** | 3%  | 33%** |
| Vika 52                             | 8%  | 38%** | N/A | N/A   |
| <b>ACR 70</b>                       |     |       |     |       |
| Vika 24                             | 3%  | 21%** | 1%  | 16%*  |
| Vika 52                             | 4%  | 21%** | N/A | N/A   |
| Veruleg klínísk svörun <sup>c</sup> | 1%  | 13%** |     |       |

Cimzia samanborið við lyfleysu: \* $p \leq 0,01$ , \*\* $p \leq 0,001$

<sup>a</sup>. Veruleg klínísk svörun er skilgreind sem það að ná ACR 70 svörun í sérhverju mati sem fer fram á samfelldu 6 mánaða tímabili.

Vitnað er í Wald p-gildi varðandi samanburð á meðferð með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð og svæði.

Svörunarhlutfall á grundvelli fjölda þátttakenda, sem upplýsingar lágu fyrir um (n), að þeim endapunkti og tímamarki sem hugsanlega er ekki sá sami og N.

Í C-EARLY rannsókninni var aðal- og lykilaukaendapunktur náð. Lykilniðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 4.

**Tafla 4: C-EARLY rannsókn: hlutfall sjúklinga í langvinnu sjúkdómshléi og með langvarandi lítla sjúkdómsvirkni í viku 52**

| Svörun                                                                             | Lyfleysa + metótrexat<br>N= 213 | Cimzia 200 mg + metótrexat<br>N= 655 |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Langvinnt sjúkdómshlé*</b><br>(DAS28(ESR) <2,6 í viku 40 og viku 52)            | 15,0 %                          | 28,9%**                              |
| <b>Langvarandi lítill sjúkdómsvirkni</b><br>(DAS28(ESR) ≤3,2 í viku 40 og viku 52) | 28,6 %                          | 43,8%**                              |

\*Aðalendapunktur í C-EARLY rannsókn (fram að viku 52)

Allir sem tóku þátt í rannsókninni, áætlað þar sem niðurstöður vantar.

\*\*Cimzia + metótrexat samanborið við lyfleysu + metótrexat:  $p < 0,001$

p gildi var metið með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum fyrir meðferð, svæði og tíma frá greiningu á íktsýki ( $\leq 4$  mánuðir miðað við  $> 4$  mánuði)

Meiri lækun var á DAS 28 (ESR) frá grunnildi hjá sjúklingum í Cimzia + metótrexat hópnum miðað við lyfleysu + metótrexat hópinn sem kom fram strax í viku 2 og hélst út viku 52 ( $p < 0,001$  við hverja heimsókn). Mat á sjúkdómshléi (DAS28(ESR) < 2,6), lítilli sjúkdómsvirkni (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR50 og ACR 70 í hverri heimsókn sýndi að meðferð með Cimzia + metótrexat leiddi til hraðari og meiri svörunar en meðferð með lyfleysu + metótrexat. Þessar niðurstöður héldust í 52 meðferðarvikur hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið sjúkdómstemprandi gigtarlyf áður.

#### *Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í RA-I voru skemmdir á liðum metnar með myndgreiningu sem komu fram sem breytingar á aðlöguðum heildarmælikvarða (mTSS) og einstökum þáttum hans, úrátustig (erosion score) og mælikvarða á liðbilsminnkun (joint space narrowing (JSN)) í 52. viku samanborið við grunnlínu. Hjá sjúklingum sem fengu Cimzia kom fram marktækt minni breytingar á myndgreiningu samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í 24. viku og 52. viku (sjá töflu 5). Hjá 52% þeirra sem voru í lyfleysuhópnum kom engin versnun fram á myndgreiningu (mTSS ≤ 0.0) í 52. viku samanborið við 69% í hópnum sem fékk meðferð með 200 mg af Cimzia.

**Tafla 5 Breytingar á 12 mánuðum í RA-I**

|                                    | <b>Lyfleysa + metótrexat<br/>N=199<br/>Meðaltal<br/>(staðalfrávik)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat<br/>N=393<br/>Meðaltal<br/>(staðalfrávik)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat – Lyfleysa<br/>+ metótrexat<br/>Meðaltal mismunar</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aðlagður heildarmælikvarði</b>  |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                            | 2,8 (7,8)                                                              | 0,4 (5,7)                                                                       | -2,4                                                                                    |
| <b>Úrátustig (Erosion score)</b>   |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                            | 1,5 (4,3)                                                              | 0,1 (2,5)                                                                       | -1,4                                                                                    |
| <b>Mælikvarði á liðbilsminnkun</b> |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                            | 1,4 (5,0)                                                              | 0,4 (4,2)                                                                       | -1,0                                                                                    |

p-gildi voru < 0,001 bæði fyrir aðlagðan heildarmælikvarða á sjúkdómsvirkni (mTSS) og úrátustig (erosion score) og ≤ 0,01 fyrir mælikvarða á liðbilsminnkun (JSN score). Greining á samdreifni (ANCOVA) var aðlöguð breytingarstigi frá grunnlínu fyrir hverja mælingu með svæði og meðferð sem þætti og stöðu við grunnlínu sem skýribreytu.

Af 783 sjúklingum sem í upphafi fengu virka meðferð samkvæmt slembiröðun RA-I, luku 508 sjúklingar 52 vikna meðferð með samanburði við lyfleysu og fóru í opna framhaldsrannsókn. Sýnt var fram á viðvarandi hömlun á vefjaskemmdum hjá 449 sjúklingum sem luku a.m.k. tveggja ára meðferð með Cimzia (RA-I og opin framhaldsrannsókn) og fyrirliggjandi voru metanlegar upplýsingar um, á tveggja ára tímapunktinum.

Í C-EARLY kom Cimzia + metótrexat í veg fyrir versnun samkvæmt myndgreiningu miðað við lyfleysu + metótrexat í viku 52 (sjá töflu 6). Í lyfleysu + metótrexat hópnum kom engin versnun samkvæmt myndgreiningu fram hjá 49,7% sjúklinga (breyting á mTSS ≤ 0,5) í viku 52 samanborið við 70,3% í Cimzia + metótrexat hópnum (p< 0,001).

**Tafla 6 Breytingar samkvæmt myndgreiningu í viku 52 í C-EARLY rannsókn**

|                                                           | <b>Lyfleysa +<br/>metótrexat<br/>N= 163<br/>Meðaltal (SD)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat<br/>N = 528<br/>Meðaltal (SD)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat –<br/>Lyfleysa + metótrexat<br/>Mismunur*</b> |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>mTSS</b><br>Vika 52                                    | 1,8 (4,3)                                                     | 0,2 (3,2)**                                                         | -0,978 (-1,005; -0,500)                                                         |
| <b>Úrátustig (Erosion score)</b><br>Vika 52               | 1,1 (3,0)                                                     | 0,1 (2,1)**                                                         | -0,500 (-0,508; -0,366)                                                         |
| <b>Mælikvarði á liðbilsminnkun (JSN score)</b><br>Vika 52 | 0,7 (2,3)                                                     | 0,1 (1,7)**                                                         | 0,000 (0,000; 0,000)                                                            |

Myndgreining með línulegri yfirfærslu.

\* Hodges-Lehmann punktmát og 95% aðfelld (Moses) öryggisbil.

\*\*Cimzia + metótrexat samanborið við lyfleysu + metótrexat P< 0,001. P gildi var metið með samdreifnilíkani (ANCOVA) út frá meðferð, svæði, tíma frá greiningu á iktsýki (≤ 4 mánuðir miðað við > 4 mánuði) sem þætti og stöðu við grunnlínu sem skýribreytu.

#### Líkamleg færni og áhrif á heilsufar

Í RA-I og RA-II greindu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Cimzia frá marktækum framförum á líkamlegri færni samanborið þá sem fengu lyfleysu, metið með spurningalista sem er mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)) og mælikvarða á þreytu (Fatigue assessment Scale (FAS)), frá 1. viku til loka rannsóknanna. Í báðum klínísku rannsóknunum greindu sjúklingar, sem meðhöndlaðir voru með Cimzia, frá marktækt meiri framförum samkvæmt samanlögðum niðurstöðum SF-36 PCS könnunar á líkamlegri og andlegri heilsu og öllum

sviðum. Framfarir á líkamlegri færni og lífsgæða sem tengjast heilsufari (HRQoL) héldust út 2 ár í opinni framhaldsrannsókn á rannsókn RA-I. Sjúklingar sem fengu Cimzia greindu frá tölfraðilega marktækt auknum vinnuafköstum, sem metið var með könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey) samanborið við lyfleysu.

Í C-EARLY greindu sjúklingar sem fengu Cimzia + metótrexat frá marktækum bata í viku 52 samanborið við lyfleysu + metótrexat varðandi verki samkvæmt mati PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain), - 48,5 samanborið við - 44,0 (meðaltal minnstu fervika) ( $p < 0,05$ ).

#### Klínísk rannsóknin DoseFlex

Verkun og öryggi tveggja skömmunaráætlana (200 mg á tveggja vikna fresti og 400 mg á fjögurra vikna fresti) með Cimzia samanborið við lyfleysu var metið á 18 vikna opnu innleiðslutímabili og 16 vikna tvíblindu tímabili með slembiröðun í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðum sjúklingum með virka iktsýki, samkvæmt ACR greiningarskilmerkjum, sem ekki höfðu svarað fullnægjandi meðferð með metótrexati.

Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 og eftir það Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti á opna upphafstímabilinu. Þeim sem höfðu svarað meðferðinni (náð ACR 20) eftir 16 vikur var slembiraðað eftir 18 vikur til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti, Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu ásamt metótrexati í 16 vikur til viðbótar (heildarrannsóknatími: 34 vikur). Jafnvægi var á milli þessara þriggja hópa, með tilliti til klínískrar svörunar, eftir innleiðslutímabilið með virku lyfi (ACR 20: 83-84% eftir 18 vikur).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var ACR 20 svörunarhlutfall eftir 34 vikur. Niðurstöður eftir 34 vikur eru sýndar í töflu 7. Meðferð samkvæmt báðum Cimzia-meðferðaráætlunum sýndi viðvarandi klíníska svörun og var tölfraðilega marktæk samanborið við lyfleysu eftir 34 vikur. Endapunkturinn ACR 20 náðist bæði með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og 400 mg á fjögurra vikna fresti.

**Tafla 7 ACR svörun eftir 34 vikur í klínísku rannsókninni DoseFlex**

| Meðferðaráætlun frá viku 0 til 16                        | Cimzia 400 mg + metótrexat í viku 0, 2 and 4, eftir það Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti |                                                           |                                                            |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Tvíblind meðferð samkvæmt slembiröðun frá viku 18 til 34 | Lyfleysa + metótrexat<br><br>N=69                                                                         | Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=70 | Cimzia 400 mg + metótrexat á fjögurra vikna fresti<br>N=69 |
| ACR 20<br>p-gildi*                                       | 45%<br>N/A                                                                                                | 67%<br>0,009                                              | 65%<br>0,017                                               |
| ACR 50<br>p-gildi*                                       | 30%<br>N/A                                                                                                | 50%<br>0,020                                              | 52%<br>0,010                                               |
| ACR 70<br>p-gildi*                                       | 16%<br>N/A                                                                                                | 30%<br>0,052                                              | 38%<br>0,005                                               |

N/A: Á ekki við

\*Wald p-gildi fyrir Cimzia 200 mg á móti lyfleysu og Cimzia 400 mg á móti lyfleysu, samanburður er áætlaður með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð.

Áslægur hryggbólusjúkdómur (undirhópar með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu og hryggíkt).

AS001

Verkun og öryggi Cimzia var metið í einni fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (AS001) hjá 325 sjúklingum  $\geq 18$  ára með áslægan hryggbólusjúkdóm sem hafði komið fram eftir að þeir höfðu náð fullorðinsaldri og hafði varað að minnsta kosti 3 mánuði samkvæmt skilgreiningu viðmiða Alþjóðlegra samtaka sérfræðinga á svið hryggbólusjúkdóma (Assessment of

Spondyloarthritis International Society (ASAS)) varðandi áslægan hryggbólgsjúkdóm. Heildarþýði sjúklinga með áslægan hryggbólgsjúkdóm fól í sér undirhópa með og án vísbendinga um hryggikt (non-radiographic axial spondyloarthritis [nr-axSpA]) samkvæmt myndgreiningu (einnig nefndur áslægur hryggbólgsjúkdómur samkvæmt myndgreiningu). Sjúklingarnir voru með virkan sjúkdóm samkvæmt Bath mælikvarða á virkni hryggiktar (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI))  $\geq 4$ , verkur í hrygg  $\geq 4$  eða 0 til 10 samkvæmt tölukvarða (Numerical Rating Scale (NRS)) og CRP-hækkun eða vísbendingar um spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu samkvæmt segulóm skoðun. Skilyrði var að sjúklingarnir væru með óþol fyrir eða hefðu ekki svarað fullnægjandi að minnsta kosti einu bólgueyðandi gigtarlyfi (NSAID). Í heild höfðu 16% sjúklinganna fengið áður meðferð með TNF-tálma. Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 (á við um báða meðferðararmana) eða lyfleysu og eftir það annaðhvort 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti eða 400 mg af Cimzia á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu. 87,7% sjúklinganna fengu samhliða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs). Aðalendapunktur svörunar var ASAS20 svörunarhlutfall eftir 12 vikur.

Í kjölfar tvíblinda 24-vikna tímabilsins með samanburði við lyfleysu var 24-vikna tímabil meðferðar með blindum skömmtum og 156-vikna tímabil með opinni meðferð. Hámarkstímalengd rannsóknarinnar var 204 vikur. Allir sjúklingar fengu Cimzia bæði á tímabilinu með blindum skömmtum og eftirfylgnitímabilinu með opinni meðferð. Samtals 199 einstaklingar (61,2% af slembiröðuðum þátttakendum) luku rannsókninni til loka viku 204.

#### *Lykilniðurstöður varðandi verkun*

Í klínískri rannsókn, AS001, eftir 12 vikur náðist ASAS20 svörun hjá 58% sjúklinganna sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og 64% sjúklinganna sem fengu Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við 38% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ( $p < 0,01$ ). Hjá þýðinu í heild var hlutfall þeirra sem náðu ASAS20 svörun klínískt mikilvægt og marktækt hærra í hverri heimsókn frá 1. viku út 24 viku ( $p \leq 0,001$  í hverri heimsókn) í hópunum sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysuhópinn. Eftir 12 og 24 vikur var hlutfall sjúklinga sem hafði náð ASAS40 svörun hærra í hópunum sem fengu meðferð með Cimzia samanborið við lyfleysuhópinn.

Svipaðar niðurstöður komu fram bæði í undirhópi þeirra sem voru með hryggikt og undirhópi þeirra sem voru með áslægan hryggbólgsjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Hjá konum var ekki tölfræðilega marktækur munur á ASAS20 svörun samanborið við lyfleysu fyrr en eftir 12 vikna tímapunktinn.

Bati miðað við ASAS 5/6, sjúkdómshlé að hluta til og BASDAI-50 var tölfræðilega séð marktækur eftir 12 vikur og 24 vikur og var viðvarandi allt að 48 viku hjá heildarþýðinu og jafnframt í undirhópunum. Lykilniðurstöður klínísku rannsóknarinnar AS001 varðandi verkun eru sýndar í töflu 8.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni hélst bati í öllum fyrrgreindum lykilniðurstöðum út viku 204 hjá heildarþýðinu sem og hjá undirhópunum.

**Tafla 8 Lykilniðurstöður varðandi verkun í klínísku rannsókninni AS001 (hlutfall sjúklinga)**

| Breytur                                         | Hryggikt         |                                                                      | Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu |                                                                     | Áslægur hryggbólgujúkdómur Heildarþýði |                                                                      |
|-------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia,<br>allar skömm-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=121 | Lyfleysa<br>N=50                                                             | Cimzia,<br>allar skömm-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=97 | Lyfleysa<br>N=107                      | Cimzia,<br>allar skömm-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=218 |
| <b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>                   |                  |                                                                      |                                                                              |                                                                     |                                        |                                                                      |
| 12. vika                                        | 37%              | 60%*                                                                 | 40%                                                                          | 61%*                                                                | 38%                                    | 61%**                                                                |
| 24. vika                                        | 33%              | 69%**                                                                | 24%                                                                          | 68%**                                                               | 29%                                    | 68%**                                                                |
| <b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>                   |                  |                                                                      |                                                                              |                                                                     |                                        |                                                                      |
| 12. vika                                        | 19%              | 45%**                                                                | 16%                                                                          | 47%**                                                               | 18%                                    | 46%**                                                                |
| 24. vika                                        | 16%              | 53%**                                                                | 14%                                                                          | 51%**                                                               | 15%                                    | 52%**                                                                |
| <b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>                 |                  |                                                                      |                                                                              |                                                                     |                                        |                                                                      |
| 12. vika                                        | 9%               | 42%**                                                                | 8%                                                                           | 44%**                                                               | 8%                                     | 43%**                                                                |
| 24. vika                                        | 5%               | 40%**                                                                | 4%                                                                           | 45%**                                                               | 5%                                     | 42%**                                                                |
| <b>Sjúkdómshlé að hluta til<sup>(c,d)</sup></b> |                  |                                                                      |                                                                              |                                                                     |                                        |                                                                      |
| 12. vika                                        | 2%               | 20%**                                                                | 6%                                                                           | 29%**                                                               | 4%                                     | 24%**                                                                |
| 24. vika                                        | 7%               | 28%**                                                                | 10%                                                                          | 33%**                                                               | 9%                                     | 30%**                                                                |
| <b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>                |                  |                                                                      |                                                                              |                                                                     |                                        |                                                                      |
| 12. vika                                        | 11%              | 41%**                                                                | 16%                                                                          | 49%**                                                               | 13%                                    | 45%**                                                                |
| 24. vika                                        | 16%              | 49%**                                                                | 20%                                                                          | 57%**                                                               | 18%                                    | 52%**                                                                |

<sup>(a)</sup> Cimzia, allar skömmtunaráætlanir = upplýsingar varðandi Cimzia 200 mg gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2 og 4 og jafnframt varðandi Cimzia 400 mg gefið á fjögurra vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> Niðurstöður varðandi slembivalið þýði

<sup>(c)</sup> Vitnað er í Wald p-gildi varðandi samanburð á meðferð með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð og svæði.

<sup>(d)</sup> Greining á heildarþýði

NA = liggur ekki fyrir

\*p≤0,05; Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\*p<0,001; Cimzia samanborið við lyfleysu

### Hreyfanleiki hryggjar

Hreyfanleiki hryggjar var metinn á tímabilinu með tvíblindum samanburði við lyfleysu með því að nota BASMI við nokkra tímapakka þ.á m. grunnlínu, í 12. og 24. viku. Klínískt mikilvægur og tölfraðilega marktækur munur kom fram í hverri heimsókn eftir grunnlínuheimsókn hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með Cimzia samanborið við sjúklingana sem fengu lyfleysu. Munurinn miðað við lyfleysu hafði tilhneigingu til að vera meiri í undirhópi þeirra sem voru með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu en í undirhópi þeirra sem voru með hryggikt, sem gæti verið vegna minni langvinnra vefjaskemmda hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Framfarir í BASMI línulegu skori sem höfðu náðst við viku 24 héldust út viku 204 hjá sjúklingum sem voru áfram í rannsókninni.

#### *Niðurstöður varðandi svörun með tilliti til líkamlegrar færni og heilsutengdar svörunar*

Í klínísku rannsókninni AS001 greindu sjúklingar, sem fengu meðferð með Cimzia, frá marktækum framförum á líkamlegri færni samkvæmt mati með BASFI og minni verkjum samkvæmt mælikvarða á heildarverk og bakverk að næturlagi (Total and Nocturnal Back Pain NRS scales), samanborið við lyfleysu. Sjúklingarnir sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækt minni þreytu samkvæmt þeim hluta BASDAI mælikvarðans sem varðar þreytu og auknum heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt mælikvarða á lífsgæði hjá sjúklingum með hryggikt (ASQoL) og samanlögðum niðurstöðum varðandi líkamlega og andlega þætti og á öllum sviðum samkvæmt skori SF-36 könnunar á heilsufari, samanborið við lyfleysu. Sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækum framförum, samanborið við lyfleysu, varðandi vinnuafköst sem tengdust áslægum hryggbólgujúkdómi, bæði á vinnustað og heimili, samkvæmt könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey). Hjá sjúklingum sem héldu áfram í rannsókninni héldust framfarir í öllum fyrrgreindum niðurstöðum að mestu leyti út viku 204.

#### *Bólguhömlun samkvæmt segulómskoðun (MRI)*

Í undirrannsókn með myndgreiningu hjá 153 sjúklingum voru merki um bólgu metin í segulómskoðun eftir 12 vikur og gefin til kynna sem breytingar frá grunnlínu samkvæmt SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori varðandi spjald- og mjaðmarbeinsliði og skori varðandi virkni hryggiktar (spondylitis spine MRI score for activity (ASspiMRI-a) og breytingum á hrygg samkvæmt Berlin-aðlögun. Í viku 12 sást marktæk hömlun með tilliti til bólgumerkja í spjald- og mjaðmarliðum og hrygg hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með Cimzia (öllum skammtahópum), hjá heildarþýði með áslægan hryggbólgujúkdóm og jafnframt í undirhópum sjúklinga með hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og höfðu bæði grunnildi og gildi við viku 204 hélst hömlun bólgumerkja bæði í spjald- og mjaðmarbeinsliðum (n=72) og í hrygg (n=82) að mestu leyti út viku 204 hjá heildarþýði með áslægan hryggbólgujúkdóm og jafnframt í báðum undirhópunum sjúklingar með hryggikt og sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

#### C-OPTIMISE

Verkun og öryggi þess að minnka skammta og hætta meðferð hjá sjúklingum í viðvarandi sjúkdómshléi var metið hjá fullorðnum sjúklingum (18-45 ára) sem höfðu snemmbæran virkan áslægan hryggbólgujúkdóm (tímalengd einkenna innan við 5 ár), ASDAS gildi  $\geq 2,1$  (og svipuð skilyrði fyrir inntöku og í AS001 rannsókninni) og ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða þoldu ekki eða höfðu frábendingu við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Sjúklingarnir tóku bæði til beggja undirhópa áslægs hryggbólgujúkdóms, þ.e. hryggiktarundirhópsins og undirhópsins með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Sjúklingarnir voru teknir inn í opið 48-vikna innleiðslutímabil (A-hluti) og fengu allir þrjá 400 mg hleðsluskammta af Cimzia í viku 0, 2 og 4 og í framhaldi af því 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti frá viku 6 til og með viku 46.

Sjúklingum sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi (skilgreindir í óvirkum sjúkdómi [ASDAS $\leq 1,3$ ] á að minnsta kosti 12-vikna tímabili) og voru áfram í sjúkdómshléi í viku 48, var slembiraðað í B-hluta og fengu ýmist Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti (N=104), Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti (skammtur minnkaður, N=105) eða lyfleysu (meðferð hætt, N=104) í 48 vikur.

Aðalverkunarbreytan var hundraðshlutfall sjúklinga sem ekki versnaði í B-hluta rannsóknarinnar.

Sjúklingar sem fengu versnun í B-hlutanum, þ.e. voru með ASDAS  $\geq 2,1$  í 2 heimsóknum í röð eða ASDAS  $> 3,5$  í einhverri heimsókn í B-hluta, fengu lausnarmeðferð (escape treatment) með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti í að minnsta kosti 12 vikur (með 400 mg hleðsluskammti af Cimzia í viku 0, 2 og 4 hjá sjúklingum sem höfðu verið á lyfleysu).

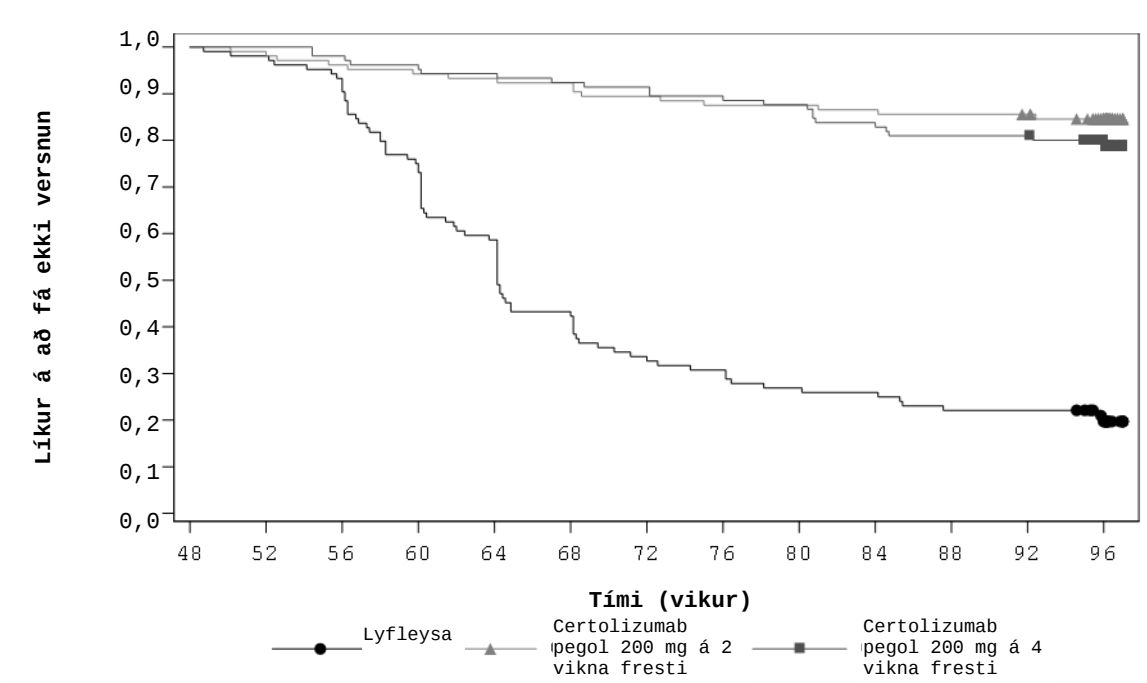
## Klínísk svörun

Hlutfall sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 48 í A-hluta var 43,9% í heildarhópnum sem hafði áslægan hryggbólusjúkdóm og var svipað í undirhópnum hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu (45,3%) og sjúklingum með hryggikt (42,8%).

Á meðal sjúklinganna sem var slembiraðað í B-hluta (N=313) var tölfræðilega marktækt stærri hluti sjúklinga ( $p < 0,001$ ; NRI [Non responder Imputation]) sem ekki versnaði þegar þeir héldu áfram á meðferð með 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti (83,7%) eða 200 mg af Cimzia á fjögurra vikna fresti (79,0%), samanborið við þá sem hættu á meðferð (20,2%).

Mismunurinn á tímalengd fram að versnun milli hópsins sem hætti á meðferð og hópanna sem fengu meðferð með Cimzia, hvors hópsins sem var, var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$  í báðum tilvikum) og klínískt mikilvægur. Hjá hópnum sem fékk lyfleysu kom versnun fram um það bil 8 vikum eftir að meðferð með Cimzia var hætt og í meirihluta tilvika kom versnunin fram innan 24 vikna frá því að meðferð var hætt (mynd 1).

**Mynd 1. Kaplan-Meier línurit af tímalengd fram að versnun**



NRI (Non responder imputation) var notað; niðurstöðurnar eru fyrir slembivalda þýðið.

Athugið: Tíminn fram að versnun var skilgreindur sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu versnunar. Hjá þátttakendum í rannsókninni sem ekki fengu versnun var tímalengdin fram að versnun stöðvuð á dagsetningu heimsóknarinnar í viku 96. Kaplan-Meier ferillinn var stýfður í 97 vikur þegar <5% þátttakenda voru ennþá með í rannsókninni.

Niðurstöður fyrir B-hluta eru sýndar í töflu 9.

**Tafla 9 Viðhald klínískrar svörunar í B-hluta í viku 96**

| Endapunktur                                                                                              | Lyfleysa<br>(meðferð hætt)<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>fjögurra vikna fresti<br>N=105 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>                                                                       |                                     |                                                  |                                                   |
| B-hluti í upphafi (Vika 48)                                                                              | 84 (80,8)                           | 90 (86,5)                                        | 89 (84,8)                                         |
| Vika 96                                                                                                  | 11 (10,6)                           | 70 (67,3)*                                       | 61 (58,1)*                                        |
| <b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>                                                                         |                                     |                                                  |                                                   |
| B-hluti í upphafi (Vika 48)                                                                              | 101 (97,1)                          | 103 (99,0)                                       | 101 (96,2)                                        |
| Vika 96                                                                                                  | 22 (21,2)                           | 88 (84,6)*                                       | 77 (73,3)*                                        |
| <b>BASDAI breyting frá upphafi<br/>B-hluta (Vika 48), meðaltal<br/>minnstu kvaðrata (SE)<sup>2</sup></b> |                                     |                                                  |                                                   |
| Vika 96                                                                                                  | 3,02 (0,226)                        | 0,56 (0,176)*                                    | 0,78 (0,176)*                                     |
| <b>ASDAS breyting frá upphafi<br/>B-hluta (Vika 48), meðaltal<br/>minnstu kvaðrata (SE)<sup>2</sup></b>  |                                     |                                                  |                                                   |
| Vika 96                                                                                                  | 1,66 (0,110)                        | 0,24 (0,077)*                                    | 0,45 (0,077)*                                     |

<sup>1</sup> NRI (Non responder imputation) var notað; niðurstöður eru fyrir slembivalda þýðið.

<sup>2</sup> MMRM (mixed model with repeated measures) var notað; niðurstöður eru fyrir slembivalda þýðið.

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40= ASAS40% response criteria; SE = staðalskekkja (Standard error);

Athugið: ASDAS meiriháttar bati er skilgreindur sem lækkun frá upphafsgildi um  $\geq 2,0$ .

Athugið: Upphafsgildi í A-hluta voru notuð sem viðmið til að skilgreina ASDAS breytur fyrir klínískan bata og ASAS breytur.

\* Nafngildi  $p < 0,001$ ; CIMZIA samanborið við lyfleysu.

### *Bólguhömlun samkvæmt segulóm skoðun (MRI)*

Í B-hluta voru einkenni um bólgu metin með segulómun í viku 48 og viku 96 og sýnd sem breyting frá upphafi á SIJ SPARCC og ASSpiMRI-a skori samkvæmt Berlin-aðlögun. Sjúklingar sem voru í viðvarandi sjúkdómshléi í viku 48 höfðu enga eða mjög litla bólgu og engin mikilvæg aukning á bólgu sást í viku 96 óháð meðferðarhópi.

### *Endurmeðferð hjá sjúklingum sem fengu versnun*

Í B-hluta, fengu 70% (73/104) sjúklinga sem fengu lyfleysu, 14% (15/105) sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti og 6,7% (7/104) sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti, versnun og fengu í kjölfarið meðferð með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti.

Á meðal 15 sjúklinga sem fengu versnun í hópnum sem fékk Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti samkvæmt slembiröðun, luku allir sjúklingarnir 12 vikum af lausnarmeðferð (rescue therapy) með Cimzia og voru með fyrirbyggjandi ASDAS gögn og af þeim voru 12 (80%) með ASDAS lítið virkan eða óvirkan sjúkdóm (þ.e. öll ASDAS gildi  $< 2,1$ ) 12 vikum eftir að opin meðferð var hafin að nýju.

Á meðal 73 sjúklinga sem fengu versnun í hópnum sem var slembiraðað á að hætta á meðferð, lauk 71 sjúklingur 12 vikna björgunarmeðferð með Cimzia og var með fyrirbyggjandi ASDAS gögn, og af þeim voru 64 (90%) með ASDAS lítið virkan eða óvirkan sjúkdóm (þ.e. öll ASDAS gildi  $< 2,1$ ) 12 vikum eftir að opna meðferðin var hafin að nýju.

Samkvæmt niðurstöðum C-OPTIMISE má íhuga minnkun skammts hjá sjúklingum með viðvarandi sjúkdómshlé eftir eitt ár á meðferð með Cimzia (sjá kafla 4.2). Mikil hætta á versnun fylgir því að hætta meðferð með Cimzia.

### Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu (nr-axSpA)

Verkun og öryggi Cimzia var metið í 52-vikna, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (AS0006) hjá 317 sjúklingum  $\geq 18$  ára með áslægan hryggbólgujúkdóm sem hafði komið fram eftir að þeir höfðu náð fullorðinsaldri og bakverk í minnst 12 mánuði. Sjúklingar þurftu að uppfylla viðmið ASAS fyrir nr- axSpA (að frátalinni fjölskyldusögu og góðri svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum) og vera með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun C-reactive próteins (CRP) umfram efri eðlileg mörk og/eða spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu (sacroiliitis) samkvæmt segulóm skoðun, sem er merki um bólgujúkdóm [jákvæð prófun CRP ( $>$  efri eðlileg mörk) og/eða jákvæð niðurstaða segulóm skoðunar], en án greinilegra merkja um vefjaskemmdir samkvæmt myndgreiningu í spjald- og mjaðmarbeinsliðum. Sjúklingar voru með virkan sjúkdóm samkvæmt BASDAI  $\geq 4$  og verk í hrygg  $\geq 4$  samkvæmt tölukvarða 0 til 10. Sjúklingar þurftu að hafa ekki þolað eða ekki svarað fullnægjandi minnst tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum. Sjúklingar fengu meðferð með lyfleysu eða hleðsluskammti Cimzia 400 mg í viku 0, 2 og 4 og síðan með 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti. Notkun og skammtaaðlögun hefðbundinna meðferðarlyfja (SC) (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf, sjúkdómstempandi gigtarlyf, barksterar, verkjalyf) voru leyfð hvenær sem er. Aðalbreyta verkunar var svörunin á virknimælikvarða hryggiktar (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) miklar framfarir (ASDAS-MI) í viku 52. ASDAS-MI svörun var skilgreind sem lækkun ASDAS (framfarir)  $\geq 2,0$  miðað við grunnlínu eða að ná lægstu mögulegri einkunn. ASAS 40 var aukaendapunktur.

Við grunnlínu, voru 37% og 41% sjúklinga með mikla sjúkdómsvirkni (ASDAS  $\geq 2,1$ ;  $\leq 3,5$ ) og 62% og 58% sjúklinga voru með mjög mikla sjúkdómsvirkni (ASDAS  $> 3,5$ ) í CIMZIA hópnum og lyfleysuhópnum, í þeirri röð.

#### *Klínísk svörun*

Rannsókn AS0006, gerð á sjúklingum sem höfðu engin merki samkvæmt myndgreiningu um bólgu í spjald- og mjaðmarbeinsliðum, staðfesti áhrifin sem áður hafði verið sýnt fram á hjá þessum hópi í AS001 rannsókninni.

Í viku 52 náði tölfræðilega marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia ASDAS-MI svörun samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Sjúklingar sem fengu Cimzia sýndu einnig framfarir samanborið við lyfleysu miðað við marga þætti sjúkdómsvirkni áslægs hryggbólgujúkdóms, þ.m.t. CPR. Bæði í viku 12 og 52 var ASAS 40 svörun marktækt meiri en með lyfleysu. Lykilniðurstöður koma fram í töflu 10.

**Tafla 10: ASDAS-MI og ASAS 40 svörun í rannsókn AS0006 (hlutfall sjúklinga)**

| Breytur             | Lyfleysa<br>N= 158 | Cimzia <sup>a</sup> 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N= 159 |
|---------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|
| ASDAS-MI<br>Vika 52 | 7%                 | 47%*                                                           |
| ASAS 40<br>Vika 12  | 11%                | 48%*                                                           |
| Vika 52             | 16%                | 57%*                                                           |

<sup>a</sup> Cimzia gefið á tveggja vikna fresti með 400 mg hleðsluskammti í viku 0, 2 og 4

\*  $p < 0,001$

Allar prósentutölur sýna hlutfall sjúklinga í heildargreiningarþýðinu sem sýndu svörun.

Í viku 52 var hlutfall sjúklinga sem náði óvirkum sjúkdómi samkvæmt ASDAS (ASDAS  $< 1,3$ ) 36,4% hjá Cimzia hópnum samanborið við 11,8% hjá lyfleysuhópnum.

Í viku 52 sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia klínískt marktækar framfarir samkvæmt MASES samanborið við þá sem fengu lyfleysu (meðalbreyting LS frá grunnildi -2,4; -0,2, í þeirri röð).

### Sóraliðagigt

Verkun og öryggi Cimzia var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (PsA001) hjá 409 sjúklingum  $\geq 18$  ára með virka sóraliðagigt sem hafði komið fram á fullorðinsárum og hafði varað að minnsta kosti 6 mánuði samkvæmt greiningarskilmerkjum fyrir sóraliðagigt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)). Sjúklingarnir voru með  $\geq 3$  bólgna og auma liði og hækkun bráðastigspróteína. Sjúklingarnir voru einnig með virk sórahúðmeið eða staðfesta sögu um sóra og hafði ekki gagnast meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Fyrri meðferð með einum TNF-tálma var leyfð, 20% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með TNF-tálma. Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 (á við um báða meðferðarhópana) eða lyfleysu og í kjölfarið Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti eða 400 mg á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu á tveggja vikna fresti. 72,6% sjúklinganna fengu samhliða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og 70,2% þeirra fengu samhliða meðferð með hefðbundnu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi. Aðalendapunktarnir tveir voru hlutfall sjúklinga sem náði ACR 20 svörun eftir 12 vikur og breyting á aðlöguðum heildarmælikvarða (modified Total Sharp Score (mTSS)) eftir 24 vikur. Verkun og öryggi Cimzia hjá sjúklingum með sóraliðagigt með spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu eða áslægan hryggbólgu sjúkdóm sem aðaleinkenni hefur ekki verið greint sérstaklega.

Í kjölfar tvíblindra 24- vikna tímabilsins með samanburði við lyfleysu var 24- vikna tímabil meðferðar með blindum skömmtum og 168- vikna tímabil með opinni meðferð. Hámarkstímalengd rannsóknarinnar var 216 vikur. Allir sjúklingar fengu Cimzia í bæði tímabilinu með blindum skömmtum og eftirfylgnitímabilinu með opinni meðferð. Samtals 264 einstaklingar (64,5%) luku rannsókninni til loka viku 216.

### ACR svörun

Hlutfall ACR 20 svörunar eftir 12 og 24 vikur var tölfræðilega marktækt hærra í hópnum sem fékk meðferð með Cimzia samanborið við sjúklingana sem fengu lyfleysu ( $p < 0,001$ ). Hlutfall ACR 20 svörunar var klínískt mikilvægt í hópnum sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysuhópinn í hverri heimsókn út 24 viku (nafngildi  $p \leq 0,001$  í hverri viku). Sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia sýndu einnig marktækar framfarir með tilliti til ACR 50 og 70 svörunarhlutfalls. Eftir 12 og 24 vikur sáust batamerki á öllum breytum varðandi einkenni sem eru dæmigerð fyrir útlæga virkni sóra (t.d. fjölda bólgna liða, fjölda liða með verkjum/eyslum, fingurbólgu (dactylitis) og festumeinum (enthesitis)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Cimzia (nafn-p-gildi  $p < 0,01$ ).

Lykilniðurstöður verkunar í klínísku rannsókninni PsA001 eru sýndar í töflu 11.

**Tafla 11 Lykilniðurstöður í klínísku rannsókninni PsA001 (hlutfall sjúklinga)**

| <b>Svörun</b>                | <b>Lyfleysa</b><br><b>N=136</b> | <b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg</b><br><b>á tveggja vikna fresti</b><br><b>N=138</b> | <b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b><br><b>á fjögurra vikna fresti</b><br><b>N=135</b> |
|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACR 20</b>                |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12                      | 24%                             | 58%**                                                                              | 52%**                                                                                |
| Vika 24                      | 24%                             | 64%**                                                                              | 56%**                                                                                |
| <b>ACR 50</b>                |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12                      | 11%                             | 36%**                                                                              | 33%**                                                                                |
| Vika 24                      | 13%                             | 44%**                                                                              | 40%**                                                                                |
| <b>ACR 70</b>                |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12                      | 3%                              | 25%**                                                                              | 13%*                                                                                 |
| Vika 24                      | 4%                              | 28%**                                                                              | 24%**                                                                                |
| <b>Svörun</b>                | <b>Lyfleysa</b><br><b>N=86</b>  | <b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg</b><br><b>á tveggja vikna fresti</b><br><b>N=90</b>  | <b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b><br><b>á fjögurra vikna fresti</b><br><b>N=76</b>  |
| <b>PASI 75<sup>(c)</sup></b> |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| <b>Vika 12</b>               | 14%                             | 47%***                                                                             | 47%***                                                                               |
| <b>Vika 24</b>               | 15%                             | 62%***                                                                             | 61%***                                                                               |
| <b>Vika 48</b>               | N/A                             | 67%                                                                                | 62%                                                                                  |

(a) Cimzia gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2 og 4

(b) Cimzia gefið á fjögurra vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2 og 4

(c) Hjá sjúklingum með sóra á að minnsta kosti 3% líkamsyfirborðs við upphaf rannsóknar

\* p< 0,01, Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\* p< 0,001, Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\*\* p< 0,001 (nafngildi), Cimzia á móti lyfleysu

Niðurstöðunar eru fengnar úr slembiröðuðu þýði. Meðferðarmunur: Cimzia 200 mg-lyfleysa, Cimzia 400 mg-lyfleysa (og samsvarandi 95% CI og p-gildi) eru metnar með stöðluðu tvíhliða aðfelldu Wald staðalskekkju prófi. Non-responder Imputation (NRI) er notað um sjúklinga sem hættu meðferð eða ef upplýsingar um sjúkling vantaði.

Á meðal þeirra 273 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti voru 237 (86,8%) ennþá á þessari meðferð eftir 48 vikur. Af þeim 138 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti náðu 92, 68 og 48 með ACR 20/50/70 svörun eftir 48 vikur, talið í sömu röð. Af þeim 135 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti náðu 89, 62 og 41 sjúklingur ACR 20/50/70 svörun, talið í sömu röð.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni hélst svörunarhlutfall fyrir ACR 20, 50 og 70 til loka viku 216. Þetta átti einnig við um aðrar breytur útlægrar virkni (t.d. fjölda bólgna liða, fjölda liða með verkjum/eymslum, fingurbólgu (dactylitis) og festumeinum (enthesitis)).

### *Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í klínísku rannsókninni PsA001 var hömlun á framrás vefjaskemmda metin með myndgreiningu og niðurstöðurnar gefnar til kynna sem breyting frá upphafsgildi samkvæmt aðlöguðum heildarmælikvarða (mTSS) og þáttum hans, úrátustig (Erosion Score (ES)) og mælikvarða á liðbilsminnkun (Joint Space Narrowing score (JSN)) eftir 24 vikur samanborið við upphafsgildi. Heildarmælikvarðinn var aðlagður miðað við sóraliðagigt með því að bæta við fjarliðum fingra. Samkvæmt myndgreiningu eftir 24 vikur hamlaði meðferð með Cimzia framrás sjúkdóms samanborið við lyfleysu, sem metið var eftir breytingu á heildarmælikvarða (meðaltal með aðferð minnstu fervika [ $\pm$  staðalskekkja] skor var 0,28 [ $\pm$ 0,07] í lyfleysuhópnum samanborið við 0,06 [ $\pm$ 0,06] í öllum skammtahópnum Cimzia;  $p=0,007$ ). Hömlun á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu var viðvarandi við meðferð með Cimzia allt að 48. viku í undirhópi sjúklinga sem voru í aukinni hættu á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu (sjúklingar með upphafsskor mTSS > 6). Hömlun á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu var viðvarandi að viku 216 hjá þeim sjúklingum sem voru áfram í rannsókninni.

### *Líkamleg færni og áhrif á heilsufar*

Í klínísku rannsókninni PsA001 greindu sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia frá marktækum framförum, samanborið við þá sem fengu lyfleysu, með tilliti til líkamlegrar færni, metið með spurningalista sem er mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)), með tilliti til verkja samkvæmt eigin mati sjúklinga á verkjum (PAAP) og þreytu, samkvæmt mælikvarða á þreytu (Fatigue Assessment Scale (FAS)). Sjúklingarnir sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækum framförum, samanborið við lyfleysu, með tilliti til heilsutengdra lífsgæða samkvæmt spurningalista um lífsgæði hjá fólki með sóraliðagigt (the psoriatic arthritis QoL (PsAQoL)) og SF-36 PCS könnunar á líkamlegri og andlegri heilsu og afköstum í vinnu og á heimili sem tengdust sóraliðagigt, sem metið var með könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey). Framfarir í öllum fyrrgreindum niðurstöðum héldust út viku 216.

### *Skellusóri*

Verkun og öryggi Cimzia var metið í tveimur samanburðarrannsóknum á lyfleysu (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og einni samanburðarrannsókn á lyfleysu og með virku lyfi (CIMPACT) hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með miðlungs til alvarleg tilfelli af langvinnum skellusóra í að minnsta kosti 6 mánuði. Sjúklingar voru með sóra-svæði og alvarleikastuðul (PASI) stig  $\geq 12$ , nær yfir  $\geq 10\%$  líkamsyfirborðs (BSA), lækisfræðilegt alþjóðlegt mat (e. Physician Global Assessment-PGA)  $\geq 3$  og þar sem tiltæk meðferð kom til greina og/eða ljósamedferð og/eða ljósa- og lyfjamedferð. Sjúklingar sem upphaflega svöruðu ekki meðferð með lífefnalyfi (skilgreindir sem þeir sem svöruðu ekki meðferð á fyrstu 12 mánuðum meðferðar) voru undanskildir úr III. stigs rannsóknunum (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Verkun og öryggi Cimzia var metið á móti etanercept í CIMPACT rannsókninni.

Í rannsóknum CIMPASI-1 og CIMPASI-2 voru samsettir aðalendapunktur verkunar það hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75-svörun og fengu lækisfræðilegt alþjóðlegt mat (PGA) sem „horfið“ eða „næstum horfið“ (með að minnsta kosti 2 punkta minnkun frá upphafsgildum) í 16. viku. Í CIMPACT rannsókninni var aðalendapunktur verkunar það hlutfall sjúklinga sem höfðu sóra-svæði og alvarleikastuðul (PASI) 75-svörun í 12. viku. PASI75 og PGA í 16. viku voru lykil aukaendapunktur. PASI 90 í 16. viku var lykil aukaendapunktur í öllum 3 rannsóknum.

CIMPASI-1 og CIMPASI-2 mátu 234 sjúklinga og 227 sjúklinga, talið í þeirri röð. Í báðum rannsóknum var sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (eftir upphafsskammt af Cimzia 400 í viku 0, 2 og 4) eða Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti. Eftir 16. viku héldu sjúklingar sem var slembiraðað á Cimzia og sem náðu PASI 50-svörun áfram að fá Cimzia fram að 48. viku á sama slembiraðaða skammti. Sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað á lyfleysu og náðu PASI 50-svörun en ekki PASI 75-svörun í 16. viku fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (með upphafsskammti af Cimzia 400 mg í viku 16, 18 og 20). Sjúklingar með ófullnægjandi svörun í 16. viku (svöruðu ekki PASI 50) gátu fengið Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti í opinni rannsókn í að hámarki 128 vikur.

CIMPACT rannsóknin lagði mat á 559 sjúklinga. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (eftir upphafsskammt af Cimzia 400 í viku 0, 2 og 4) eða Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti fram að 16. viku eða etanercept 50 mg tvisvar í viku til viku 12. Sjúklingum sem upprunalega var slembiraðað á Cimzia sem náðu PASI75-svörun í 16. viku var aftur slembiraðað á grundvelli upprunalegrar skammtaáætlunar. Sjúklingum sem fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti var endurslembiraðað á Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 400 mg á 4 vikna fresti eða fengu lyfleysu. Sjúklingum sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti var endurslembiraðað á Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu. Sjúklingar voru metnir á sama hátt og í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu til loka 48. viku. Allir sjúklingar sem náðu ekki PASI 75-svörun í 16. viku fóru í útgönguhóp og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti í opinni rannsókn í að hámarki 128 vikur.

Í öllum þremur rannsóknunum var blindaða 48-vikna viðhaldsmeðferðartímabilinu fylgt eftir með 96-vikna opnu meðferðartímabili fyrir sjúklinga sem höfðu sýnt svörun við PASI 50 í 48. viku. Allir þessir sjúklingar, þ.á m. þeir sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, hófu opna tímabilið með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti.

Sjúklingar voru aðallega karlar (64%) og af hvítum kynstofni (94%), meðalaldurinn 45,7 ár (18 til 80 ára); af þeim voru 7,2% ≥ 65 ára

Af 850 slembiröðuðum sjúklingum sem fengu lyfleysu eða Cimzia í samanburðarrannsóknunum, höfðu 29% af sjúklingunum ekki áður fengið altæka meðferð við sóra. 47% höfðu áður fengið ljósameðferð eða ljósa- og lyfjameðferð, og 30% höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfi við sóra. Af 850 sjúklingum höfðu 14% fengið að minnsta kosti einn TNF-tálma, 13% höfðu fengið IL-17 mótefni, og 5% höfðu fengið IL 12 / 23 mótefni. Átján prósent sjúklinga greindu frá sögu um soralíðbólgu í upphafi. Meðal PASI skor við upphaf var 20 á bilinu frá 12 til 69. Upphafsgildi PGA mældist frá miðlungs alvarlegu (70%) til alvarlegs (30%). Meðalgildi BSA í upphafi var 25% og mældist frá 10% til 96%.

#### Klínísk svörun í 16. og 48. viku

Lykilniðurstöður CIMPASI-1 og CIMPASI-2 rannsókna eru birtar í töflu 12.

**Tafla 12 Klínísk svörun í rannsóknum CIMPASI-1 og CIMPASI-2 í 16. viku og 48. viku**

|                                                      |          | 16. vika                           |                      | 48. vika             |                      |
|------------------------------------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| CIMPASI-1                                            |          |                                    |                      |                      |                      |
|                                                      | Lyfleysa | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup> | Cimzia 400 mg<br>Q2W | Cimzia 200 mg<br>Q2W | Cimzia 400 mg<br>Q2W |
|                                                      | N=51     | N=95                               | N=88                 | N=95                 | N=88                 |
| PGA „horfið”<br>eða „næstum<br>horfið” <sup>b)</sup> | 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                                            |          |                                    |                      |                      |                      |
|                                                      | Lyfleysa | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup> | Cimzia 400 mg<br>Q2W | Cimzia 200 mg<br>Q2W | Cimzia 400 mg<br>Q2W |
|                                                      | N=49     | N=91                               | N=87                 | N= 91                | N= 87                |
| PGA „horfið”<br>eða „næstum<br>horfið” <sup>b)</sup> | 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%                |

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg sem gefið var á 2 vikna fresti á eftir 400 mg skammti í viku 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5 flokkunarskali. Meðferðarárangur „horfið“ (0) og „næstum horfið“ (1) þegar engin merki um sóra voru til staðar eða við eðlilegan til bleikan lit á Húðskemmd, engin þykknun á skellum og engin staðbundin hreistrun.

\* Cimzia á móti lyfleysu:  $p < 0,0001$ .

Svörunarhlutfall og p-gildi fyrir PASI og PGA voru metin byggt á lógístískri aðhvarfsgreiningu þar sem gögn sem uppá vantaði voru áætluð með reiknikerfi (multiple Imputation) samkvæmt MCMC aðferðinni. Sjúklingar sem hættu eða drógu þátttöku sína til baka (af því að þeir náðu ekki PASI 50-svörun) voru meðhöndlaðir sem sjúklingar sem ekki sýndu svörun á 48. viku. Niðurstöður eru úr slembiraðaða settinu.

Lykilniðurstöður úr CIMPACT rannsókninni eru kynntar í töflu 13.

**Tafla 13 Klínísk svörun í CIMPACT rannsókn í 12. viku og 16. viku**

|                                                | 12. vika         |                                          |                            |                               | 16. vika         |                            |                            |
|------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup><br>N=165 | Cimzia 400 mg Q2W<br>N=167 | Etanercept 50 mg BiW<br>N=170 | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia 200 mg Q2W<br>N=165 | Cimzia 400 mg Q2W<br>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 „horfið” eða „næstum horfið” <sup>b)</sup> | 1,9%             | 39,8%*                                   | 50,3%*                     | 39.2%                         | 3,4%             | 48,3%*                     | 58,4%*                     |

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg sem gefið var á 2 vikna fresti á eftir 400 mg skammti í viku 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5 flokkunarskali. Meðferðarárangur „horfið” (0) og „næstum horfið” (1) þegar engin merki um sóra voru til staðar eða við eðlilegan til bleikan lit á húðskemmd, engin þykknun á skellum og engin staðbundin hreistrun.

\* Cimzia á móti lyfleysu:  $p < 0,0001$ .

§ Rannsókn á að Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti borið saman við etanercept 50 mg tvisvar í viku sýndi að verkun Cimzia var ekki lakari (munur á milli etanercept og Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti var 8,0%, 95% CI 2,9, 18,9, byggt á fyrirfram skilgreindum 10% skekkjumörkum um að vera ekki lakara.

§§ Cimzia 400 mg á tveggja vikna fresti sýndi yfirburði samanborið við etanercept 50 mg tvisvar í viku ( $p < 0,05$ ).

\*\* Cimzia á móti lyfleysu  $p < 0,001$ . Svörunarhlutföll og p-gildi byggt á lógístískri aðhvarfsgreiningu. Gögn sem upp á vantaði voru áætluð með reiknikerfi (multiple imputation) samkvæmt MCMC aðferðinni. Niðurstöður eru úr slembiraðaða settinu.

Í öllum 3 rannsóknunum var svörunarhlutfall PASI 75 marktækt hærra fyrir Cimzia samanborið við lyfleysu frá 4. viku.

Báðir skammtar Cimzia sýndu fram á virkni samanborið við lyfleysu burtséð frá aldri, kyni, líkamsþyngd, líkamsþyngdarstuðli (BMI), hversu lengi sóra sjúkdómurinn hafði varað, fyrri meðferðum með altækum meðferðum og fyrri lífefnameðferðum.

#### Viðhald svörunar

Í samþættri greiningu á CIMPASI-1 og CIMPASI-2 hjá sjúklingum sem voru með PASI 75-svörun í 16. viku og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti (N=134 af 175 slembiröðuðum þátttakendum) eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (N=132 af 186 slembiröðuðum þátttakendum), var viðhaldshlutfall svörunar í 48. viku 98,0% og 87,5%, talið í þeirri röð. Á meðal sjúklinga sem voru PGA hreinir eða næstum hreinir í 16. viku og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti (N=103 af 175) eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (N=95 af 186), var viðhaldshlutfall svörunar í 48. viku 85,9% og 84,3%, talið í þeirri röð.

Viðhald svörunar var metið eftir 96 vikur til viðbótar af opinni meðferð (vika 144). Af slembivöldum þátttakendum náðist ekki í 21% við eftirfylgni fyrir viku 144. Skammtur var aukinn í Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti til þess að viðhalda svörun hjá u.þ.b. 27% þátttakenda sem luku rannsókninni og fóru í opna hluta meðferðarinnar með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti á milli viku 48 og 144. Í greiningu þar sem allir sjúklingar með meðferðarþrest voru taldir til þeirra sem ekki sýna svörun, var viðhald svörunar hjá meðferðarhópnum sem fékk Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti fyrir viðkomandi endapunkt, eftir 96 vikna opna viðbótarmeðferð, 84,5% fyrir PASI 75 hjá þeim sjúklingum sem sýndu svörun í viku 16 og 78,4% fyrir PGA „horfið“ eða „næstum horfið“. Viðhald svörunar hjá meðferðarhópnum sem fékk Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, sem hóf opna tímabilið með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, var 84,7% fyrir PASI 75 hjá þeim sjúklingum sem sýndu svörun við viku 16 og 73,1% fyrir PGA „horfið“ eða „næstum horfið“.

Svörunarhlutföll voru metin byggt á lógistískri aðhvarfsgreiningu þar sem gögn sem uppá vantaði voru áætluð yfir 48 eða 144 vikur með reiknikerfi (multiple imputation) (MCMC aðferðin) ásamt NRI fyrir meðferðir sem virkuðu ekki.

Í CIMPACT rannsókninni hjá þeim sem voru með PASI 75-svörun í 16. viku og sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti og var slembiraðað á annaðhvort Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu, var hlutfall þeirra með PASI 75-svörun hærra í 48. viku í Cimzia hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (98,0%, 80,0% og 36,0%, í þeirri röð). Á meðal þeirra með PASI 75-svörun í 16. viku sem fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti og var slembiraðað á annaðhvort Cimzia 400 mg á 4 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu, var hlutfall þeirra með PASI 75-svörun hærra í 48. viku í Cimzia hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (88,6%, 79,5% og 45,5%, talið í þeirri röð). Sama reiknigildi og notað var fyrir þá sem ekki sýndu svörun (non-responder imputation) var notað fyrir gögn sem uppá vantaði.

#### *Lífsgæði / niðurstöður samkvæmt sjúklingum*

Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan bata í viku 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) frá grunngildi samanborið við lyfleysu í DLQI (Dermatology Life Quality Index) skori. Meðal DLQI lækkan (bati) frá grunngildi var á bilinu -8,9 til -11,1 með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, frá -9,6 til -10,0 með Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti á móti -2,9 til -3,3 fyrir lyfleysu í viku 16.

Auk þess, í 16. viku, var Cimzia meðferð tengd við hærra hlutfall sjúklinga sem náðu DLQI skori 0 eða 1 (Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, 45,5% og 50,6%, talið í þeirri röð; Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, 47,4% og 46,2%, talið í þeirri röð, borið saman við lyfleysu, 5,9% og 8,2%, talið í þeirri röð).

Bati með tilliti til DLQI skors var viðvarandi eða lækkaði lítillega út viku 144.

Sjúklingar sem fengu Cimzia tilkynntu um meiri bata en þeir sem fengu lyfleysu á Hospital Anxiety and Depression Scale kvarðanum (HADS)-D.

#### Ónæmismyndun

Upplýsingarnar hér fyrir neðan endurspeglar það hlutfall sjúklinga sem álitnir voru mótefnajákvæðir fyrir certolizumabi pegoli samkvæmt niðurstöðum ELISA-prófs og síðar með næmari aðferð og eru niðurstöðurnar verulega háðar næmi og sértæki rannsóknaraðferðarinnar. Tíðni jákvæðra niðurstaðna mótefnaprófs (þ.m.t. hlutleysandi mótefna) er verulega háð ýmsum þáttum, þ.m.t. næmi og sértæki prófsins, aðferðafræði prófsins, meðhöndlun sýna, tímasetningu sýnatöku, samhliða lyfjanotkun og undirliggjandi sjúkdómi. Af þessum ástæðum getur samanburður á tíðni mótefna gegn certolizumabi pegoli í rannsóknunum sem lýst er hér fyrir neðan og tíðni mótefna í öðrum rannsóknum eða gegn öðrum lyfjum verið misvísandi.

### Iktsýki

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á iktsýki var heildarhlutfall sjúklinga sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti, 9,6%. U.þ.b. einn þriðji af þeim sjúklingum sem voru mótefnajákvæðir var með mótefni með hlutleysandi virkni *in vitro*. Minni tíðni mótefnamyndunar var hjá sjúklingum sem samhliða voru meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum við grunnlínu en hjá þeim sem ekki notuðu ónæmisbælandi lyf. Mótefnamyndun tengdist minnkaðri plasmabéttni lyfsins og hjá sumum sjúklingum minni verkun.

Í 2 langtíma (útsetning í allt að 5 ár) opnum rannsóknnum var heildarhlutfall sjúklinga sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti 13% (8,4% af heildarfjölda sjúklinga hafði skammvinna myndun mótefna og 4,7% til viðbótar hafði varanlega myndun mótefna gegn Cimzia). Áætlað var að heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með varanlega minnkun á plasmabéttni lyfs væri 9,1%. Svipað og í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var jákvæð mótefnamyndun tengd minnkaðri verkun hjá sumum sjúklingum.

Líkan fyrir lyfhrif sem er byggt á niðurstöðum úr 3. stigs rannsóknnum spáir fyrir um að u.þ.b. 15% sjúklinganna þrói mótefni á 6 mánuðum á ráðlagðri meðferðaráætlun (200 mg á tveggja vikna fresti eftir hleðsluskammt) án samhliða meðferðar með metótrexati. Þessi fjöldi minnkar með auknum skömmtum af samhliða metótrexatmeðferð. Þessar niðurstöður eru nokkuð samhljóma þeim upplýsingum sem komið hafa fram.

### Sóraliðagigt

Heildarhlutfall sjúklinga, sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti fram að 24. viku, var 11,7% í III. stigs samanburðarrannsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með sóraliðagigt. Mótefnamyndun tengdist minnkaðri plasmabéttni lyfsins.

Yfir allt tímabil rannsóknarinnar (allt að 4 ár útsetningar) var heildarhlutfall sjúklinga með mótefni við Cimzia, sem voru greinanleg í a.m.k. eitt skipti, 17,3% (8,7% voru með skammvinna myndun og 8,7% til viðbótar voru með viðvarandi myndun mótefna við Cimzia). Heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með viðvarandi lækun þéttni lyfs í plasma var metið 11,5%.

### Skellusóri

Í III. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og virkt lyf, var hlutfall sjúklinga sem höfðu jákvæða mótefnasvörun við Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti meðan á meðferðinni stóð fram að 48. viku 8,3% (22/265) og 19,2% (54/281) fyrir Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti og Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, talið í þeirri röð. Í CIMPASI-1 og CIMPASI-2 höfðu sextíu sjúklingar jákvæða mótefnasvörun. Hjá 27 af þessum sjúklingum var hægt að meta hlutleysandi mótefni og höfðu þeir voru jákvæða svörun. Fyrstu tilvik jákvæðrar mótefnasvörunar á opna rannsóknartímabilinu komu fram hjá 2,8% (19/668) sjúklinga. Jákvæð mótefnasvörun var tengd við lækun plasmabéttni lyfja og í sumum sjúklingum með minnkaðri virkni.

### Áslægur hryggbólgujúkdómur

AS001

Heildarhlutfall sjúklinga sem voru með mótefni gegn Cimzia, sem voru greinanleg í að minnsta kosti eitt skipti fram að 24. viku var 4,4% í III. stigs AS001 samanburðarrannsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm (undirhópunum hryggikt og áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu). Mótefnamyndun tengdist lækkaðri plasmabéttni lyfsins.

Yfir allt tímabil rannsóknarinnar (allt að 192 vikur) var heildarhlutfall sjúklinga með mótefni við Cimzia, sem voru greinanleg í a.m.k. eitt skipti, 9,6% (4,8% voru með tímabundna myndun og 4,8% til viðbótar voru með viðvarandi myndun mótefna gegn Cimzia). Heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með viðvarandi lækun á þéttni lyfs í plasma var áætlað 6,8%.

## AS0006 og C-OPTIMISE

Næmara og lyfjapolnara próf sem notað var í fyrsta skipti í AS0006 rannsókninni (og síðar einnig í C-OPTIMISE rannsókninni) leiddi til stærra hlutfalls sýna sem höfðu mælanleg mótefni gegn Cimzia og þar með hærri tíðni sjúklinga sem flokkaðir voru sem mótefnajákvæðir.

Í AS0006 var heildartíðni sjúklinga sem voru jákvæðir m.t.t. mótefna gegn Cimzia 97% (248/255 sjúklingum) eftir allt að 52-vikna meðferð. Aðeins hæstu títrar tengdust lækkun á plasmabéttni Cimzia, hins vegar sáust engin áhrif á virkni. Svipaðar niðurstöður m.t.t. mótefna gegn Cimzia sáust í C-OPTIMISE. Niðurstöður úr C-OPTIMISE sýndu einnig að minnkun á Cimzia skammtinum í 200 mg á fjögurra vikna fresti breytti ekki niðurstöðum varðandi ónæmismyndun.

Um 22% (54/248) sjúklinga í AS0006 sem voru með mótefni gegn Cimzia á hvaða tíma sem er voru með mótefni sem voru flokkuð sem hlutleysandi. Staða hlutleysandi mótefna var ekki metin í C-OPTIMISE rannsókninni.

## 5.2 Lyfjahvörf

Plasmabéttni certolizumabs pegols var almennt skammtaháð. Lyfjahvörf hjá sjúklingum með iktsýki og sóra voru sambærileg lyfjahvörfum hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum.

### Frásög

Eftir gjöf undir húð náðist hámarksbéttni certolizumabs pegols í plasma á 54 til 171 klst. eftir inndælingu. Aðgengi (F) certolizumabs pegols er u.þ.b. 80% (á bilinu 76% til 88%) eftir gjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál (V/F) var áætlað 8,01 l í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki og 4,71 l í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skellusóra.

### Umbrot og brotthvarf

Pegýlering, samgilt tengi PEG pólýmera við peptíð, seinkar brotthvarfi þessara eininga úr blóðrásinni á ýmsan hátt, dregur m.a. úr úthreinsun um nýru, próteinsundrun og ónæmismyndun. Samkvæmt því er certolizumab pegól Fab mótefnahluti, samtengdur polýetýlen glýkóli í þeim tilgangi að lengja lokahelmingunartíma Fab mótefnishlutans til jafns við gildi heils mótefnis. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) var u.þ.b. 14 dagar fyrir alla skammta sem prófaðir voru.

Úthreinsun eftir gjöf undir húð var áætluð 21,0 ml/klst. í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki; einstaklingsbundinn mismunur var 30,8% (CV) og mismunur milli skipta hjá hverjum einstaklingi var 22,0%. Þegar það var metið samkvæmt fyrri ELISA-prófi varð u.þ.b. þreföld aukning á úthreinsun, þegar mótefni gegn certolizumabi pegoli voru til staðar. Samanborið við 70 kg einstakling er úthreinsunin 29% minni hjá einstökum sjúklingum með virka iktsýki sem eru 40 kg og 38% meiri hjá einstökum sjúklingum með virka iktsýki sem eru 120 kg. Úthreinsunin eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með sóra var 14 ml/klst.; einstaklingsbundinn mismunur var 22,2% (CV).

Fab mótefnahlutinn er samsettur úr próteinhlutum og gert er ráð fyrir að hann brotni niður í peptíð og amínósýrur með próteinleysingu. Sundruðu polýetýlen glýkól-hlutarnir hverfa fljótt úr plasma og útskiljast í óþekktu magni um nýru.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf certolizumabs pegols eða polýetýlen glýkól-hluta þess. Hins vegar komu ekki fram nein áhrif á úthreinsun kreatínins í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem grundvallaðist á rannsóknum á sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með ákveðnum skömmtum fyrir fólk með í meðallagi eða mikið skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf polýetýlen glýkól-hluta certolizumabs pegols eru álitin vera háð nýrnastarfsemi, en hafa ekki verið metin hjá fólk með skerta nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar klínískar rannsóknir til að meta áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf certolizumabs pegols.

### *Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar klínískar rannsóknir á öldruðum sjúklingum. Ekki hafa komið í ljós aldurstengd áhrif á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki, en í þeim hópi voru 78 þátttakendur (13,2% af heildarþýðinu) 65 ára eða eldri og elsti þátttakandinn var 83 ára. Engin breyting háð aldri sást í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra.

### *Meðganga*

Í klínískri rannsókn fékk 21 kona viðhaldsskammt af Cimzia sem var 200 mg eða 400 mg á 2 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti meðan á meðgöngu stóð og í að minnsta kosti 13 vikur eftir fæðingu (sjá kafla 4.6).

Samkvæmt líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var miðgildi altækrar útsetningar fyrir Cimzia í rannsókuðum skammtaáætlunum metið sem 22% (AUC) og 36% (C<sub>min</sub>) lægra meðan á meðgöngu stóð (lækkunin var mest á síðasta þriðjungi meðgöngu) en eftir fæðingu eða hjá þeim sjúklingum sem ekki voru þungaðir.

Þó að þéttni certolizumab pegols í plasma sé minni á meðgöngu en eftir fæðingu var hún samt sem áður á sama þéttibili og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru þungaðir, með sóra, axSpA og liðagigt.

### *Kyn*

Kyn hafði engin áhrif á lyfjahvörf certolizumabs pegols. Þar sem úthreinsun minnkar með minnkandi líkamsþyngd, ættu konur almennt að verða fyrir meiri almennri útsetningu fyrir certolizumabi pegoli.

### *Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa*

Á grundvelli gagna úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru tengsl milli útsetningar og svörunar hjá rannsóknarþýðinu staðfest, með tilliti til meðalplasmaþéttni certolizumabs pegols og verkunar, milli lyfjagjafa (C<sub>avg</sub>) (skilgreining á ACR 20 svörun). Dæmigerð (C<sub>avg</sub>) sem leiðir til helmings af hámarks möguleika á ACR 20 (EC<sub>50</sub>) var 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Að sama skapi var, á grundvelli III. stigs klínískra rannsókna hjá sjúklingum með sóra, hlutfall útsetningar á móti svörun staðfest með plasmáþéttni certolizumab pegol á móti PASI með EC90 í 11,1 µg/ml.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Grundvallarrannsóknir á öryggi, aðrar en klínískar, voru gerðar á cynomolgus öpum. Við vefjameinafræðilegar rannsóknir á rottum og öpum kom í ljós blóðrumyndun í frumum, aðallega í átfrumum, í fjölda líffæra (eitlum, á stungustað, milta, nýrnahettu, legi, leghálsi, æðaflækju í heila og í þekjufrumum æðaflækjunnar). Sennilegt er að þetta orsakist af upptöku frumna á polyetylen glýkól-helmingi. *In vitro* rannsóknir á starfshæfni átfrumna með blóðrumyndun benti til að þess að starfsemin væri óskert á öllum sviðum sem prófuð voru. Rannsóknir á rottum bentu til > 90% brotthvarfs polyetylen glýkóls þremur mánuðum eftir gjöf staks skammts, með þvagi, sem var aðalútskilnaðarleiðin.

Certolizumab pegol víxlverkar ekki við nagdýra TNF. Þess vegna hafa rannsóknir á eiturveikunum á æxlun verið gerðar með ósamgena hvarfefni sem þekkti rottu TNF. Hugsanlega er gildi þessara upplýsinga takmarkað með tilliti til áhættu fyrir menn. Engin áhrif sáust á heilsufar móðurdýrs eða á frjósemi kvendýra, fósturvísi-fóstur og á æxlun um og eftir got hjá rottum, þegar notað var nagdýra mótefni gegn rottu TNF-α PEGylated Fab (cTN3 PF), eftir langvarandi TNF-α bælingu. Hjá karlrottum sást minnkaður hreyfanleiki sæðisfrumna og tilhneiging til minnkaðs sæðisfrumnafjölda.

Rannsóknir á dreifingu hafa sýnt fram á að hverfandi magn cTN3 PF berst í blóðrás fósturs um fylgju og nýfæddra afkvæma með móðurmjólk. Certolizumab pegol binst ekki Fc-viðtaka í ungbörnum (FcRn). Upplýsingar úr *ex vivo* rannsókn með mannalíkani af lokuðu hringrásarkerfi yfir fylgju bendir til lítils eða hverfandi flutnings yfir í fósturhólf. Auk þess hafa tilraunir með gegnfrumun (transcytosis)

fyrir tilstilli FcRn í frumum eftir genaflutning (transfected) með FcRn úr mönnum sýnt óverulegan flutning (sjá kafla 4.6).

Engin stökkbreytandi eða sundrandi áhrif sáust í forklínískum rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með certolizumab pegoli.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumasetat

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Sjá einnig kafla 6.4 varðandi geymsluþol við stofuhita að hámarki 25°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2° – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Áfyllta lyfjapennann má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi.

Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** áfyllta lyfjapennanum.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Eins ml áfylltur lyfjapenni (AutoClicks) inniheldur áfyllta sprautu (teg. I gler) með tappa (brómóbútýl gúmmí), sem inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli. Nálarhlífin er úr stýrenbútadíen gúmmí sem inniheldur afleiðuefni úr náttúrulegu latex gúmmí (sjá kafla 4.4).

Pakkning með 2 áfylltum lyfjapenum og tveimur sprittþurrkum, fjölpakkning sem inniheldur 6 áfyllta lyfjapenna (3 pakkningar með 2 lyfjapenum hver) og 6 sprittþurrkur (3 pakkningar með 2 sprittþurrkum hver), fjölpakkning sem inniheldur 10 áfyllta lyfjapenna (5 pakkningar með 2 lyfjapenum hver) og 10 sprittþurrkur (5 pakkningar með 2 sprittþurrkum hver).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ítarlegar leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf Cimzia í áfylltum lyfjapenna er að finna í fylgiseðlinum.

Lyfið er einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussel

Belgía

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2009.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2014

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver rörlykja fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

Certolizumab pegol er raðbrigða, mannaaðlagður (humanised) hluti mótefnis (Fab´fragment) gegn TNFα (tumour necrosis factor alpha) sem tjáður er í *Escherichia coli* og samtengdur polýetýlen glýkóli (PEG).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling).

Tær til ópallýsandi, litlaus til gul lausn. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 4,7.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Cimzia, ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við:

- í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARDs), þ.m.t. metótrexati. Þegar um er að ræða óþol fyrir metótrexati eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við, má gefa Cimzia sem einlyfjameðferð.
- alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið meðferð með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum áður.

Komið hefur í ljós að Cimzia hægir á framgangi liðskemmda, metið með röntgenmyndum, og bætir líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Cimzia er ætlað til meðferðar við alvarlegum virkum áslægum hryggbólgujúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum, sem felur í sér:

*Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS)) (einnig nefnd áslægur hryggbólgujúkdómur samkvæmt myndgreiningu)*

Sjúklingar með alvarlega virka hryggikt sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða þola ekki bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs).

*Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu (einnig nefndur áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu)*

Sjúklingar með alvarlegan virkan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu en með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun C-reactive próteins (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun, sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða þola ekki bólgueyðandi gigtarlyf.

### Sóraliðagigt

Cimzia, ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað fullnægjandi meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.

Þegar um er að ræða óþol fyrir metótrexati eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við má gefa Cimzia sem einlyfjameðferð.

### Skellusóri (Plaque Psoriasis)

Cimzia er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum skellusóra í fullorðnum sem geta tekið þátt í altækum meðferðum.

Sjá nánari upplýsingar um verkun í kafla 5.1.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð sjúkdómanna sem Cimzia er ætlað til meðferðar við eiga að hefja og hafa eftirlit með meðferð. Afhenda á sjúklingum sérstakt áminningarkort.

### Skammtar

#### Iktsýki, sóraliðabólga, hryggjarliðbólga, skellusóri

##### Hleðsluskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga er 400 mg (gefið sem tvær inndælingar undir húð sem eru hvor fyrir sig 200 mg) í viku 0, 2 og 4. Þegar um iktsýki og sóraliðagigt er að ræða skal halda áfram metótrexatgjöf meðan á Cimzia meðferð stendur, þegar það á við.

##### Viðhaldsskammtur

###### Iktsýki

Eftir upphafsskammt er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki 200 mg á tveggja vikna fresti. Þegar klínísk svörun hefur verið staðfest má íhuga að gefa í staðinn 400 mg viðhaldsskammt á fjögurra vikna fresti. Þegar við á skal halda áfram gjöf metótrexats meðan á meðferð með Cimzia stendur.

###### Áslægur hryggbólgujúkdómur

Eftir upphafsskammt er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með áslægan hryggbólgujúkdóm 200 mg á tveggja vikna fresti eða 400 mg á fjögurra vikna fresti. Eftir meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár hjá sjúklingum með viðvarandi sjúkdómshlé, má íhuga að minnka viðhaldsskammtinn í 200 mg á fjögurra vikna fresti (sjá kafla 5.1).

### Sóraliðagigt

Eftir gjöf upphafsskammts er ráðlagður viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir fullorðna sjúklinga með sóraliðagigt 200 mg á tveggja vikna fresti. Þegar klínísk svörun hefur verið staðfest má íhuga að gefa í staðinn 400 mg viðhaldsskammt á fjögurra vikna fresti. Þegar við á skal halda áfram metótrexatgjöf meðan á meðferð með Cimzia stendur.

Varðandi ofangreindar ábendingar benda fyrirbyggjandi gögn til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Vandlega skal endurmeta áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein batamerki eftir 12 vikna meðferð.

### Skellusóri

Eftir upphafsskammtinn er viðhaldsskammtur af Cimzia fyrir sjúklinga með skellusóra 200 mg á 2 vikna fresti eftir það. Íhuga má 400 mg skammt á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem svara ekki nægilega vel (sjá kafla 5.1).

Fyrirliggjandi gögn hjá fullorðnum með skellusóra benda til að klínísk svörun fáiast vanalega innan 16 vikna eftir að meðferð er hafin. Áframhaldandi meðferð skal ígrunda vel í tilfellum sjúklinga

sem sýna engin merki um framfarir á fyrstu 16 vikum meðferðar. Margir sjúklingar sem kunna að sýna hluta af svörun gætu tekið frekari framförum í meðferð sem er lengri en 16 vikur.

#### Ef gleymst hefur að gefa skammt

Ráðleggja skal sjúklingum sem gleyma skammti að gefa Cimzia skammt um leið og munað er eftir því og gefa síðan lyfið samkvæmt fyrirmælum.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Börn og unglingar (< 18 ára)*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### *Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Við lyfjahvarfagreiningu hjá rannsóknarþýði komu engin aldurstengd áhrif í ljós (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Cimzia hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að veita ráðleggingar varðandi skammta (sjá kafla 5.2).

#### Lyfjagjöf

Allt innihald (1 ml) rörlykju fyrir skammtara á að gefa með því að nota rafvélræna búnaðinn ava til inndælingar undir húð. Hentugir staðir til inndælingar eru læri og kviður.

Cimzia stungulyf lausn í rörlykju fyrir skammtara er einnota og notað með ava sem er rafvélrænn búnaður til inndælingar. Sjúklingar geta sprautað sig sjálfir með því að nota ava rafvélræna búnaðinn til inndælingar með einnota rörlykju fyrir skammtara, eftir viðeigandi þjálfun í réttri inndælingartækni, ef lækinn álitur það viðeigandi og að viðhöfðu nauðsynlegu eftirliti. Læknirinn á að ræða við sjúklinginn hvaða stungulyfsform sé hentugast.

Upphaflega útgáfan af ava inndælingarbúnaðinum styður hvorki gjöf viðhaldsskammts sem nemur 400 mg á 2 vikna fresti (skellusóri) né minnkaðs viðhaldsskammts sem nemur 200 mg á 4 vikna fresti (áslægur hryggbólgujúkdómur). Fyrir sjúklinga sem fá þessa viðhaldsskammta er læknum ráðlagt að nota ava Connect útgáfuna af ava inndælingarbúnaðinum eða annan búnað.

Við lyfjagjöf á að fylgja notkunarleiðbeiningunum í lok fylgiseðilsins og í notendahandbókinni sem fylgir ava rafvélræna búnaðinum til inndælingar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar, t.d. sýklasótt eða tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðalalvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Sýkingar

Fylgjast þarf náið með sjúklingum með tilliti til vísbendinga og einkenna um sýkingar, m.a. berkla, áður en meðferð með Cimzia hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Þar sem brotthvarf certolizumab pegols getur tekið allt að fimm mánuði, skal halda eftirliti áfram út það tímabil (sjá kafla 4.3).

Ekki má hefja meðferð með Cimzia hjá sjúklingum með virka, klínískt mikilvæga sýkingu, þ.m.t. langvinnar eða staðbundnar sýkingar, fyrir en náðst hefur stjórn á sýkingunni (sjá kafla 4.3).

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á Cimzia meðferð stendur. Hætta skal gjöf Cimzia ef sjúklingur fær nýja alvarlega sýkingu, þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Cimzia handa sjúklingum sem hafa fengið endurteknar sýkingar eða tækifærissýkingar eða sem eru með undirliggjandi sjúkdóma sem hugsanlega gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum, þ.m.t. samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja.

Hugsanlegt er að sjúklingar með iktsýki fái ekki dæmigerð einkenni sýkingar, m.a. hita, vegna sjúkdómsins og samhliða lyfjanotkunar. Þess vegna er mikilvægt að greina fljótt sýkingar, sérstaklega snemmkomin ódæmigerð einkenni alvarlegra sýkinga, til þess að sjúkdómsgreining og meðferð dragist sem minnst.

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, þ.m.t. sýklasótt og berklum (þ.m.t. dreifberklar, dreifður sjúkdómur og sjúkdómur utan lungna) og öðrum tækifærissýkingum (t.d. váfumyglu (histoplasmosis), nócardia, dreifð hvítsveppasýking (candidiasis)) hjá sjúklingum sem eru á Cimzia. Sum þessara tilfella hafa reynst banvæn.

##### Berklar

Áður en meðferð með Cimzia hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar og dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta mat á að fela í sér ítarlega sjúkrasögu sjúklinga með sögu um berkla eða sem hugsanlega hafa umgengist fólk með virka berkla og sem hafa verið eða eru á ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf, þ.e. túberkúlín berklahúðpróf, og röntgenmyndatöku af lungum hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd prófanna sé skráð á áminningarkort sjúklingsins. Læknar eru minntir á hættuna á fálaskri, neikvæðri niðurstöðu túberkúlín berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast fyrir eða meðan á meðferð stendur, má ekki hefja meðferð með Cimzia og stöðva verður meðferð (sjá kafla 4.3).

Ef grunur er um dulda berkla, ætti að ráðfæra sig við lækni sem hefur sérfræðipækkingu í meðferð við berklum. Leggja skal vandlega ígrundað mat á hlutfall áhættu/ávinninga Cimzia meðferðar við þær aðstæður sem nefndar eru hér að neðan.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi berklameðferð, í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Cimzia er hafin.

Einnig ber að íhuga berklameðferð áður en meðferð með Cimzia er hafin, hjá þeim sjúklingum sem hafa sögu um dulda eða virka berkla, þegar ekki er hægt að staðfesta að meðferð hafi verið fullnægjandi, og hjá sjúklingum með verulega áhættuþætti fyrir berklum, þrátt fyrir að niðurstöður berklaprófs séu neikvæðar. Burtséð frá berklabólusetningu, skal íhuga líffræðilegar rannsóknir við skimun berkla áður en Cimzia meðferð hefst, ef einhverjar líkur eru á dulinni berklasýkingu.

Þrátt fyrir fyrri eða samhlíða fyrirbyggjandi meðferð við berklum, hafa komið upp tilfelli um virka berkla hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með TNF-tálmum, þ.m.t. með Cimzia. Sumir sjúklingar sem hafa fengið árangursríka meðferð við virkum berklum hafa þróað aftur með sér berkla meðan á meðferð með Cimzia hefur staðið.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni (t.d. þrálátur hósti, vöðvarýrnun/þyngdartap, hitavella, þróttleysi) sem benda til berklasýkingar koma fram meðan á Cimzia meðferð stendur eða eftir að henni lýkur.

#### Endurvirkjun lifrabólgu B veiru (HBV)

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur komið fram hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)) við notkun TNF-tálma, þar á meðal certolizumab pegols. Í sumum tilvikum hefur það reynst banvænt.

Sjúklinga á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin. Mælt er með að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu leiti ráða hjá lækni með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólgu B.

Fylgjast skal vel með HBV-berum, sem þarfnast meðferðar með Cimzia, hvað varðar einkenni virkrar HBV-sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Fullnægjandi upplýsingar um meðferð með veirulyfjum til að hindra endurvirkjun lifrabólgu B liggja ekki fyrir varðandi sjúklinga sem eru lifrabólgu B berar og eru á meðferð með TNF-tálmum. Eigi endurvirkjun lifrabólgu B sér stað á að hætta meðferð með Cimzia og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð.

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgun

Hugsanlegur þáttur TNF-tálma í þróun illkynja sjúkdóma er ekki þekktur. Gæta skal varúðar þegar meðferð með TNF-tálma er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða þegar íhugað er að halda áfram meðferð hjá sjúklingum sem fá illkynja sjúkdóm.

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki hægt að útiloka hugsanlega hættu á eitilkrabbameinum, hvítblæði eða öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-tálmum.

Í klínískum rannsóknum á Cimzia og öðrum TNF-tálmum hefur verið greint frá fleiri tilvikum eitilkrabbameina og annarra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu TNF-tálma en hjá sjúklingum í samanburðarhópum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með TNF-tálmum. Aukin undirliggjandi hættu er á eitilkrabbameinum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki með langvarandi mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir áhættumat flóknara.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða hjá sjúklingum sem hafa haldið áfram á meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan á Cimzia meðferð stóð.

#### *Húðkrabbamein*

Greint hefur verið frá sortuæxli og bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-tálmum, þ.m.t. certolizumab pegoli (sjá kafla 4.8). Mælt er með reglulegri húðskoðun, einkum hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

#### *Illkynja sjúkdómar hjá börnum*

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá illkynja sjúkdómum, sumum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungu fólki (upp að 22 ára aldri) sem fengu meðferð með TNF-tálmum (upphaf meðferðar ≤ 18 ára). Um það bil helmingur tilvika var eitilkrabbamein. Hin tilvikin voru ýmsar tegundir illkynja sjúkdóma m.a. mjög sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem venjulega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á þróun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum sem fá meðferð með TNF-tálmum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum T-frumu eitilæxla í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-tálmum. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxla er mjög illvígur sjúkdómur og er yfirleitt banvænn. Meirihluti tilkynnta tilvika vegna TNF-tálma áttu sér stað hjá unglingum og ungum karlmönnum með Crohns-sjúkdóm eða sáraristilbólgu. Næstum allir þessir sjúklingar höfðu verið á meðferð með ónæmisbælandi lyfjunum azatiópríni og/eða 6-merkaptópúríni samhliða TNF-tálma eða verið í slíkri meðferð áður en þeir greindust. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun T-frumu eitilæxlis í lifur og milta hjá sjúklingum sem fá meðferð með Cimzia.

#### Langvinn lungnateppa (COPD)

Í klínískri rannsókn, þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-tálma, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega langvinna lungnateppu, var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum eða á höfuð og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu sögu um miklar reykingar. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-tálma handa sjúklingum með langvinna lungnateppu, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

#### Hjartabilun

Cimzia á ekki að nota hjá sjúklingum með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun (sjá kafla 4.3). Í klínískri rannsókn sem gerð var með öðrum TNF-tálma var greint frá versnun hjartabilunar og aukinni dánartíðni vegna hjartabilunar. Einnig hefur verið greint frá tilvikum versunar hjartabilunar hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu Cimzia. Nota skal Cimzia með varúð hjá sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Hætta verður meðferð hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

#### Áhrif á blóðmynd

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, við meðferð með TNF-tálmum. Í tengslum við notkun Cimzia hefur stöku sinnum verið greint frá aukaverkunum á blóðmynd, m.a. klínískt marktækri frumnafæð (t.d. hvítfrumnafæð, blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð) (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á öllum sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef þeir fá einkenni sem benda til blóðmeina eða sýkingar (t.d. þrálátur hiti, marblettir, blæðingar, fölví) meðan á Cimzia meðferð stendur. Íhuga skal að hætta meðferð með Cimzia hjá sjúklingum með staðfest veruleg frávik í blóðmynd.

#### Aukaverkanir á taugakerfi

Notkun TNF-tálma hefur verið tengd mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða vísbendingum í myndgreiningu um afmýlingarsjúkdóm, m.a. heila- og mænusigg (M.S, multiple sclerosis). Hjá sjúklingum, sem eru með undirliggjandi afmýlingarsjúkdóm í miðtaugakerfi eða sem hafa nýlega greinst með slíkan sjúkdóm, skal vega og meta hugsanlegan ávinning af meðferð á móti áhættu TNF-tálma meðferðar áður en Cimzia meðferð er hafin. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum taugasjúkdóma, m.a. flogaveiki, taugabólgu og úttaugakvilla, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Cimzia.

#### Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá svæsum ofnæmisviðbrögðum eftir Cimzia gjöf. Sum tilvika hafa komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia. Ef svæsin viðbrögð koma fram, skal tafarlaust stöðva Cimzia gjöf og hefja viðeigandi meðferð.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Cimzia hjá sjúklingum sem hafa fengið veruleg ofnæmisviðbrögð við öðrum TNF-tálma. Hjá þeim sjúklingum ber að gæta varúðar.

#### Latex ofnæmi

Nálarhlífir inni í hettunni sem er tekin af Cimzia rörlykjunnar fyrir skammtara inniheldur afleiðuefni úr náttúrulegu latex gúmmíi (sjá kafla 6.5). Snerting við náttúrulegt latex gúmmí getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi. Engin latex mótetnavakaprótein hafa enn komið er fundist í lausu hettu Cimzia rörlykjunnar fyrir skammtara.

Engu að síður er ekki hægt að útiloka alveg hugsanleg ofnæmisviðbrögð hjá einstaklingum með ofnæmi fyrir latex.

### Ónæmisbæling

Þar sem TNF (tumour necrosis factor) er bólgumiðill og breytir ónæmissvörun í frumum er möguleiki á að TNF-tálmar, þ.m.t. Cimzia, geti valdið ónæmisbælingu og hafi með því áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum.

### Sjálfsöfnæmi

Cimzia meðferð getur leitt til kjarnamótefnamyndunar (ANA) og í sjaldgæfum tilvikum til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (sjá kafla 4.8). Langtímaáhrif meðferðar með Cimzia á þróun sjálfsöfnæmis er ekki þekkt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum, eftir meðferð með Cimzia, á að hætta meðferð. Cimzia hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með rauða úlfa (sjá kafla 4.8).

### Ónæmisaðgerðir

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Cimzia mega gangast undir ónæmisaðgerðir þó ekki með lifandi bóluefni. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um viðbrögð við lifandi ónæmisaðgerðum eða annarstígs smit til annarra vegna lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá Cimzia. Ekki skal gefa sjúklingum sem eru á Cimzia meðferð lifandi bóluefni.

Í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með iktsýki komu fram svipuð mótefnasvör milli Cimzia meðhöndlaðra og lyfleysu þegar bóluefni með pneumokokkafjölsykrungum og influensu bóluefni voru gefin samtímis Cimzia. Hjá sjúklingum sem fengu Cimzia samhliða metótrexati var vessabundin svörun (humoral response) minni samanborið við sjúklinga sem fengu Cimzia eitt og sér. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

### Notkun samhliða öðrum líftæknilyfjum

Greint var frá alvarlegum sýkingum og dauftyfningafæð í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra (interleukín-1 viðtakablokka) eða abatacepts (CD28 breytir) og annars TNF-tálma, etanercept, þar sem viðbótarávinningur varð enginn samanborið við meðferð með TNF-tálma eingöngu. Vegna eðlis þeirra aukaverkana sem komu fram í samsettri meðferð með annaðhvort abatacepti eða anakinra, geta svipaðar eiturvekanir einnig komið fram við samsetta meðferð með anakinra eða abatacepti og öðrum TNF-tálum. Þess vegna er ekki mælt með samsettri meðferð með certolizumab pegoli og anakinra eða abatacepti (sjá kafla 4.5).

### Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með Cimzia. Hafa skal í huga 14 daga helmingunartíma certolizumabs pegols ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Hafa skal hafa náð eftirlit með sjúklingum sem þarfnast skurðaðgerðar, meðan á Cimzia meðferð stendur með tilliti til sýkinga og gera skal viðeigandi ráðstafanir.

### Virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time (aPTT))

Komið hafa í ljós áhrif á ákveðnar mælingar á storkutíma hjá sjúklingum á Cimzia meðferð. Cimzia getur orsakað falska hækkun á niðurstöðum aPTT mælinga hjá sjúklingum sem ekki eru með blóðstorkufrávik. Þessi áhrif hafa komið fram á PTT-Lupus storkuprófi (LA) og á stöðluðum virkjuðum tromboplastíntíma (STA-PTT) (Automate próf frá Diagnostica Stago), og á „HemosIL APTT-SP liquid“ og „HemosIL lyophilised silica“ prófum frá Instrumentation Laboratories. Áhrif á aðrar mælingar á aPTT eru hugsanleg. Engar vísbendingar eru um að Cimzia meðferð hafi áhrif á storknun blóðs *in vivo*. Eftir að sjúklingar hafa fengið Cimzia skal gæta varúðar við túlkun óeðlilegra niðurstaðna storkurannsókna. Ekki hafa komið fram áhrif á mælingar trombín-tíma (TT) og prótrombín-tíma (PT).

#### Aldraðir sjúklingar

Þrátt fyrir að reynsla sé takmörkuð, kom greinilega fram hækkuð sýkingatíðni í klínískum rannsóknum hjá þátttakendum  $\geq 65$  ára samanborið við yngri þátttakendur. Gæta skal varúðar við meðferð hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega ber að vera vakandi fyrir sýkingum.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, hafði samhliða meðferð með metótrexati, barksterum, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) og verkjalyfjum engin áhrif á lyfjahvörf certolizumabs pegols.

Ekki er mælt með samsettri meðferð með certolizumab pegoli og anakinra eða abatacepti (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf Cimzia og metótrexats hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf metótrexats. Í samanburði milli rannsókna virtust lyfjahvörf certolizumabs pegols svipuð og áður hafði komið fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur sem geta orðið þungaðar

Íhuga skal notkun viðunandi getnaðarvarna fyrir konur sem geta orðið þungaðar. Meta skal klínísku þörf fyrir áframhaldandi Cimzia meðferð hjá konum sem ráðgera þungun. Ef ákveðið er að fjarlægja Cimzia úr líkamanum fyrir getnað skal haldið áfram að nota getnaðarvarnir í 5 mánuði eftir síðasta skammt af Cimzia (sjá kafla 5.2).

##### Meðganga

##### Gögn um menn

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (fleiri en 1.500 þunganir með útsetningu fyrir Cimzia á fyrsta þriðjungnum) með framsýnum upplýsingum þar sem niðurstaða meðgöngu var þekkt, benda til þess að Cimzia valdi hvorki vansköpun né eiturvefnum á fóstur/nýbura. Gögnum er áfram safnað úr tilkynningum úr lyfjagátt og meðgönguskrám.

Í meðgönguskrá (OTIS rannsóknin) var hlutfall alvarlegra fæðingargalla hjá nýburum sem fæddust lifandi 15/132 (11,4%) hjá konum sem voru meðhöndlaðar með Cimzia a.m.k. yfir fyrsta þriðjunginn og 8/126 (6,3%) hjá konum með sama sjúkdóm en sem voru ekki meðhöndlaðar með Cimzia (hlutfallsleg áhætta 1,85; 95% CI 0,74 til 4,60). Svipuð vensl komu fram þegar konur sem voru meðhöndlaðar með Cimzia voru bornar saman við konur sem voru ekki með sjúkdóm með ábendingu fyrir Cimzia (hlutfall 10/126 [7,9%] og hlutfallsleg áhætta 1,65; 95% CI 0,75 til 3,64). Ekki var hægt að auðkenna mynstur yfir alvarlega eða minniháttar fæðingargalla. Ekki var greinanlegur munur á milli hópsins sem var meðhöndlaður með Cimzia og beggja samanburðarhópanna m.t.t. bráðafósturláts, alvarlegra eða tækifærissýkinga, sjúkráhúsinnlagna, aukaverkana við bóluefnum hjá börnum sem fylgt var eftir fram að 5 ára aldri. Ekki var tilkynnt um andvana fæðingar eða fósturlát í Cimzia meðferðarhópnum en tilkynnt var um 2 andvana fæðingar og 3 fósturlát hjá þeim sem ekki voru útsett fyrir sjúkdómnum. Túlkun á gögnum geta breyst vegna aðferðafræðilegra takmarkana í rannsókninni, þ.m.t. vegna lítils úrtaks og vegna þess að rannsóknin var ekki slembiröðuð.

Í klínískri rannsókn á 21 konu sem fékk Cimzia á meðgöngu, var certolizumab pegol þéttni í plasma innan marka þéttni sem fannst hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru þungaðir (sjá kafla 5.2).

Í klínískri rannsókn þar sem 16 konur voru meðhöndlaðar með certolizumab pegol (200 mg á 2 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti) á meðgöngu. Þéttni certolizumab pegols í plasma mæld hjá 14 ungbörnum við fæðingu var fyrir neðan magngreiningarmörk (Below the Limit of Quantification, BLQ) í 13 sýnum; í einu sýni var þéttin 0,042 µg/ml þar sem plasmahlutfall ungbarns/móður við fæðingu var 0,09%. Í viku 4 og viku 8 var öll þéttni hjá ungbörnum fyrir neðan magngreiningarmörk. Klínísk áhrif lágra certolizumab pegol gilda hjá ungbörnum er ekki þekkt. Mælt er með að bíða í a.m.k. 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammti móður á meðgöngu áður en lifandi eða lifandi-veikluð bóluefni (t.d. BCG-bóluefni) eru gefin, nema í tilfellum þar sem ávinningur bólusetningarinnar vegur greinilega þyngra en fræðileg áhætta af gjöf lifandi eða lifandi-veiklaðra bóluefna til ungbarnsins.

#### Gögn um dýr

Dýrarrannsóknir með nagdýra mótefni gegn TNF-α (anti-rat) gáfu engar vísbendingar um skerta frjósemi eða skaðleg áhrif á fóstur. Hins vegar eru þær ófullnægjandi með tilliti til áhrifa á æxlun hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Vegna hömlunar á TNF-α getur Cimzia, sem gefið er á meðgöngu, haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura.

Rannsóknir sem ekki eru klínískar gefa til kynna að lítið eða hverfandi magn samsvarandi (homologue) Fab-hluta certolizumabs pegols (ekkert Fc svæði) berist yfir fylgju (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er klínískt nauðsynlegt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

#### Brjóstgjöf

Konur með barn á brjósti mega nota Cimzia.

Í klínískri rannsókn hjá 17 konum með barn á brjósti sem fengu meðferð með Cimzia, sást að certolizumab pegol berst í hverfandi magni úr plasma í móðurmjólk. Hlutfall certolizumab pegol skammts fyrir móður sem berst í ungbarn á 24 klst. tímabili, var áætlað 0,04% til 0,30 %. Auk þess, þar sem certolizumab pegol er prótein sem brotnar niður í meltingarvegi eftir inntöku, er gert ráð fyrir að nýting (absolute bioavailability) sé mjög lítil hjá brjóstmylkingi.

#### Frjósemi

Komið hafa fram áhrif á niðurstöður mælinga á hreyfihæfni sáðfrumna og tilhneiging til fækkunar sáðfrumna hjá karlkyns nagdýrum, án augljósra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Í klínískri rannsókn sem gerð var til að meta áhrif certolizumab pegols á viðmiðunarþætti varðandi gæði sæðis, voru 20 heilbrigðir karlkyns þátttakendur sem handahófskennt fengu stakan 400 mg skammt af certolizumab pegoli eða lyfleysu undir húð. Eftir 14 vikna eftirfylgni, voru engin meðferðaráhrif af certolizumab pegoli sjáanleg á gæði viðmiðunarþátta varðandi gæði sæðis samanborið við lyfleysu.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cimzia getur haft óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. svimi, sjóntruflanir og þreyta) geta komið fram eftir gjöf Cimzia (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

#### Iktsýki

Cimzia var rannsakað hjá 4.049 sjúklingum með iktsýki í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 92 mánuði.

Í samanburðarrannsóknunum var meðferðarlengd sjúklinga sem fengu Cimzia u.þ.b. 4 sinnum lengri samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Þessi mismunur á meðferðarlengd er fyrst og fremst vegna þess að þeir sem fengu lyfleysu voru líklegri til að hætta snemma þátttöku. Í rannsóknunum RA-I og RA-II var auk þess skilyrði að stöðva meðferð hjá þeim sem ekki höfðu svarað meðferð í 16. viku, meirihluti þeirra var á lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknunum var hlutfall þeirra sjúklinga sem hætti á meðferð vegna aukaverkana 4,4% hjá þeim sem fengu Cimzia og 2,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá 14,4% sjúklinga sem fengu Cimzia og 8,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu tilheyrir líffæraflokknum „sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra“, greint var frá aukaverkunum í flokknum „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“ hjá 8,8% sjúklinga sem fengu Cimzia og 7,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu og í flokknum „Húð og undirhúð“ var greint frá aukaverkunum hjá 7,0% sjúklinga sem fengu Cimzia og 2,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### Áslægur hryggbólusjúkdómur

Cimzia var upphaflega rannsakað hjá 325 sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm (þ.m.t. hryggikt og áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu) í klínísku rannsókninni AS001 í allt að 4 ár, sem fól í sér 24-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24-vikna tímabil með blindum skömmtum og 156-vikna tímabil með opinni meðferð. Cimzia var í framhaldi af því rannsakað hjá 317 sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu í rannsókn á 52 vikna tímabili með samanburði við lyfleysu (AS0006). Cimzia var einnig rannsakað hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm (þ.m.t. hryggikt og áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu) í klínískri rannsókn í allt að 96 vikur sem fól í sér 48-vikna opið innleiðslutímabil (N=736) og í kjölfarið 48-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu (N=313), hjá sjúklingum sem voru í viðvarandi sjúkdómshléi (C-OPTIMISE). Cimzia var einnig rannsakað í 96 vikna opinni rannsókn hjá 89 sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm með staðfesta sögu um versnandi fremri æðahjúpsbólgu. Í öllum 4 rannsóknunum var öryggi hjá þessum sjúklingum í samræmi við öryggi við meðferð við iktsýki og fyrri reynslu af Cimzia.

#### Sóraliðagigt

Cimzia var rannsakað hjá 409 sjúklingum með sóraliðagigt í klínísku rannsókninni PsA001 í allt að 4 ár, sem fól í sér 24-vikna tímabil með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24-vikna tímabil með blindum skömmtum og 168-vikna tímabil með opinni meðferð. Öryggi hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu meðferð með Cimzia var sambærilegt við öryggi hjá sjúklingum með iktsýki og fyrri reynslu af Cimzia.

#### Skellusóri

Cimzia var rannsakað hjá 1112 sjúklingum með sóra í stýrðum og opnum samanburðarrannsóknunum í allt að 3 ár. Í fasa III rannsókninni var upphaflega tímabilinu og viðhaldstímabilinu fylgt eftir með 96 vikna opnu meðferðartímabili (sjá kafla 5.1). Langtíma öryggissnið fyrir 400 mg af Cimzia á 2 vikna fresti og 200 mg af Cimzia á 2 vikna fresti var almennt sambærilegt og í samræmi við fyrri reynslu af Cimzia.

Meðan á hinum klínískum samanburðarrannsóknunum stóð var hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir í 16. viku 3,5% með Cimzia og 3,7% með lyfleysu.

Hlutfall sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum sem hættu meðferð vegna aukaverkana var 1,5% fyrir sjúklinga sem fengu Cimzia og 1,4% fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar voru í 16. viku tilheyrðu líffæraakerfi og var tilkynnt um sýkingar og af völdum sýkla og sníkjudýra í 6,1% af sjúklingum sem fengu Cimzia og 7% af sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað í 4,1% af sjúklingum sem fengu Cimzia og 2,3% af sjúklingum sem fengu lyfleysu, og tilkynnt var um sjúkdóma í húð og undirhúð í 3,5% af sjúklingum sem fengu Cimzia og 2,8% af sjúklingum sem fengu lyfleysu.

## Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem eru taldar geta tengst Cimzia eru taldar upp í töflu 1 hér fyrir neðan eftir líffæraflokki og fjölda tilfella og byggist það aðallega á reynslu úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem og tilfellum eftir markaðssetningu. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); örsjaldan koma fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

| Líffæraflokkur                                       | Tíðni            | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra               | Algengar         | Bakteríusýkingar (m.a. ígerð), veirusýkingar (þ.m.t. ristill, papillomaveira, influensa)                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Sjaldgæfar       | Sýklasótt (þ.m.t. fjölkerfabilun, sýklasóttarlost), berklar (þ.m.t. dreifberklar, dreifður sjúkdómur og sjúkdómur utan lungna), sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar)                                                                                                                                            |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | Sjaldgæfar       | Illkynja sjúkdómar í blóði og eitlum (þ.m.t. eitilkrabbamein og hvítblæði), krabbameinsæxli, húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli, sár sem eru undanfari krabbameins (m.a. hvítskellur í munni, fæðingarblettur með sortufrumum (melanocytic nevus), góðkynja æxli og blöðrur (m.a. vörtur af völdum papilloma veiru) |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Æxli í meltingarvegi, sortuæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Tíðni ekki þekkt | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma)*, Kaposi-sarkmein                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Blóð og eitlar                                       | Algengar         | Eosínófiklaröskun, hvítfrumnafæð (m.a. daufkyrningafæð og eitilfrumnafæð)                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                      | Sjaldgæfar       | Blóðleysi, eitlastækkarir, blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Blóðfrumnafæð, miltisstækkun, rauðkornafjölgun, frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna                                                                                                                                                                                                                              |
| Ónæmiskerfi                                          | Sjaldgæfar       | Æðabólga, rauðir úlfar, lyfjaofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmislost), ofnæmissjúkdómar, jákvæðar niðurstöður mælinga á sjálfsofnæmismótefnum                                                                                                                                                                                 |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Ofsabjúgur, sarkmein, sermissótt, spikfellsbólga (panniculitis) (m.a. rósahnútar (erythema nodosum)), versnun einkenna húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)**                                                                                                                                                        |
| Innkirtlar                                           | Mjög sjaldgæfar  | Skjaldkirtilssjúkdómar                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Efnaskipti og næring                                 | Sjaldgæfar       | Ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans (elektrolýtaójafnvægi), blóðfituröskun, röskun á matarlyst, þyngdarbreytingar                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Útfellingar járns í vefjum (hemosiderosis)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Geðræn vandamál                                      | Sjaldgæfar       | Kvíði og skapsveiflur (þ.m.t. tengd einkenni)                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Sjálfsvígstilraun, óráð, andleg skerðing                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Taugakerfi                                           | Algengar         | Höfuðverkur (m.a. mígreni), skyndtruflanir                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Sjaldgæfar       | Úttaugakvilli, sundl, skjálfti                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | Mjög sjaldgæfar  | Krampi, bólga í heilataug, röskun á samhæfingu eða jafnvægi                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Tíðni ekki þekkt | Heila- og mænusigg (multiple sclerosis)*, Guillain-Barré heilkenni*                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Líffæraflokkur                                    | Tíðni           | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augu                                              | Sjaldgæfar      | Sjóntruflanir (m.a. sjónskerðing), bólga í auga og augnloki, óeðlileg seyting tára                                                                                                                                                                                                         |
| Eyru og völundarhús                               | Sjaldgæfar      | Eyrnasuð, svimi                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Hjarta                                            | Sjaldgæfar      | Hjartakvillar (m.a. hjartabilun), blóðþurrðarsjúkdómur í kransæðum, hjartsláttaróregla (þ.m.t. gáttatif), hjartsláttarónot                                                                                                                                                                 |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Gollurshúsbólga, gáttasleglarof (atrioventricular block)                                                                                                                                                                                                                                   |
| Æðar                                              | Algengar        | Háþrýstingur                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Blæðing (hvar sem er), ofstorknun blóðs (m.a. segabláæðabólga, lungnablóðrek), yfirlið, bjúgur (m.a. útlægur bjúgur, bjúgur í andliti), húðblæðingar (m.a. margúll, punktblæðingar)                                                                                                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Heilablóðfall, kölkun í slagæðum, Raynaud-heilkenni, marmarahúð (livedo reticularis), háráðavíkkun                                                                                                                                                                                         |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Sjaldgæfar      | Astmi og tengdir sjúkdómar, fleiðruvökvi og einkenni þess, teppa og bólga í öndunarvegum, hósti                                                                                                                                                                                            |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Meltingarvegur                                    | Algengar        | Ógleði                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Vökvasöfnun í kviðarholi, sár í meltingarvegi og rof í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi (hvar sem er), munnbólga, meltingartruflanir, þaninn kviður, þurrkur í munni og koki                                                                                                           |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Sársauki við að kyngja, ofhreyfingar                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lifur og gall                                     | Algengar        | Lifrabólga (m.a. hækkuð gildi lifrarensíma),                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Lifrarsjúkdómar (m.a. skorpulifur), gallteppa, bilirúbínhækkun                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Gallsteinar                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Húð og undirhúð                                   | Algengar        | Útbrot                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Hárlos, ný tilfelli sóra eða versnun sóra (þ.m.t. sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis) og tengdir sjúkdómar, húðbólga og exem, röskun á starfsemi svitakirtla, sár á húð, ljósnæmi, þrymlabólur, litarbreytingar í húð, þurrkur í húð, sjúkdómar í nöglum og naglbeði |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Húðhreistrun og flögnun, blöðruhúðbólga, breyting á áferð hárs, Stevens-Johnson heilkenni**, regnbogaroði**, húðskæningsviðbrögð                                                                                                                                                           |
| Stoðkerfi og stoðvefur                            | Sjaldgæfar      | Vöðvasjúkdómar, aukning á kreatín fosfókínasa í blóði                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nýru og þvaggfæri                                 | Sjaldgæfar      | Skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi, einkenni frá þvaggblöðru og þvagrás                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Æxlunarfæri og brjóst                             | Sjaldgæfar      | Truflun á tíðahring og tíðablæðingum (m.a. tíðateppa), kvilli í brjóstum                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Röskun á kynlífi                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar        | Hiti, verkur (hvar sem er), þröttleysi, kláði (hvar sem er), viðbrögð á stungustað                                                                                                                                                                                                         |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Kuldahrollur, Inflúensulík veikindi, breytt skynjun á hitastigi, nætursviti, húðroði                                                                                                                                                                                                       |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Fistill (óháð staðsetningu)                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Líffæraflokkur                                                                           | Tíðni           | Aukaverkanir                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| Rannsóknarniðurstöður                                                                    | Sjaldgæfar      | Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, lengdur blóðstorkutími |
|                                                                                          | Mjög sjaldgæfar | Aukning á þvagsýru í blóði                                    |
| Áverkar, eitranir og aukaverkanir sem tengjast starfsháttum við lyfjagöfina (procedures) | Sjaldgæfar      | Húðskaði, röskun á gróanda                                    |

\*Þessar aukaverkanir hafa verið tengdar flokki TNF-tálma, en tíðni með certolizumab pegoli er ekki þekkt.

\*\*Þessar aukaverkanir hafa verið tengdar flokki TNF tálma.

Að auki hafa sjaldan komið fram eftirfarandi aukaverkanir, þegar Cimzia hefur verið notað við öðrum ábendingum: Þrængsli og teppa í meltingarvegi, almennt versnandi heilsufar, fósturlát og geldsæði.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Sýkingar

Nýgengihlutfall sýkingatílfella í klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á iktsýki var 1,03 á hvert sjúklingaár hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia og 0,92 á hvert sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sýkingarnar voru aðallega í efri hluta öndunarvegar, þvafgærasýkingar og sýkingar í neðri hluta öndunarvegar og herpesveirusýkingar (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Í klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á iktsýki voru fleiri ný tilfelli alvarlegra sýkinga í Cimzia meðferðarhópunum (0,07 á hvert sjúklingaár; allir skammtar) samanborið við lyfleysu (0,02 á hvert sjúklingaár). Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru m.a. lungnabólga, berklasýkingar. Alvarlegar sýkingar voru einnig m.a. ífarandi tækifærissýkingar (t.d. pneumocystissýking, vélindabólga af völdum sveppasýkingar, dreifð nókardíu- og herpeszostersýking). Það eru engar vísbendingar um aukna sýkingarhættu við lengri tíma útsetningu (sjá kafla 4.4).

Nýgengihlutfall sýkingatílfella í klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á sóra var 1,37 á hvert sjúklingaár fyrir sjúklinga sem fengu Cimzia og 1,59 á hvert sjúklingaár fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sýkingarnar voru aðallega sýkingar í efri öndunarvegi og veirusmit (þar með talda herpesveirusýkingar). Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,02 á hvert sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu Cimzia. Engar alvarlegar sýkingar voru tilkynntar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um aukna sýkingarhættu vegna langvarandi notkunar.

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumufjölqun

Að undanskildu húðkrabbameini sem er ekki sortuæxli, komu fram 121 illkynja sjúkdómar, þ.m.t. 5 tilfelli eitilkrabbameins, í klínískum rannsóknum á iktsýki hjá 4.049 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia í sem samsvarar 9.277 sjúklingaárum. Eitilkrabbamein komu fram í tíðnihlutfalli 0,05 á hver 100 sjúklingaár og sortuæxli í tíðnihlutfalli 0,08 á hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu Cimzia í klínískum rannsóknum á iktsýki (sjá kafla 4.4). Einnig kom fram eitt tilfelli eitilkrabbameins í III. stigs klínísku rannsókninni á sóraliðagigt.

Að sortuæxli undanskildu sáust 11 tilvik af illkynjuðu húðkrabbameini, þar með talið 1 tilvik eitilæxlis í klínískum rannsóknum á Cimzia þar sem 1112 sjúklingar voru meðhöndlaðir á sem svarar til 2300 sjúklingaára.

### Sjálfsöfnæmi

Í lykirlrannsóknunum á iktsýki hjá sjúklingum sem voru ANA neikvæðir við grunnlínu þróðu 16,7% þeirra sem fengu meðferð með Cimzia ANA jákvæða títra samanborið við 12% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir and-dsDNA mótefnum við grunnlínu, mældust 2,2% sjúklinga sem fengu Cimzia með jákvæðan and-dsDNA mótefnastyrk samanborið við 1,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Í bæði klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opnum eftirfylgnirannsóknum á iktsýki var sjaldgæft að greint væri frá heilkenni sem líktist rauðum úlfum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá mótefnamiðluðum sjúkdómum, orsakatengsl við Cimzia eru ekki þekkt. Áhrif langtímameðferðar með Cimzia á þróun sjálfsöfnæmissjúkdóma eru ekki þekkt.

### Viðbrögð á stungustað

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á iktsýki komu fram viðbrögð á stungustað hjá 5,8% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Cimzia svo sem roðapöt, kláði, margúll, verkir, bólga eða mar, samanborið við 4,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. 1,5% sjúklinga sem voru meðhöndluð með Cimzia fundu fyrir verkjum á stungustað sem leiddi þó í engu tilviki til þess að meðferð væri hætt.

### Hækkun kreatínfosfókínasa

Tíðni hækkunar kreatínfosfókínasa (CPK) var almennt hærri hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm en hjá sjúklingum með iktsýki. Tíðni hækkaði bæði hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (2,8% hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm á móti 0,4% hjá sjúklingum með iktsýki) og sjúklingum sem fengu meðferð með Cimzia (4,7% hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm á móti 0,8% hjá sjúklingum með iktsýki). Hækkun CPK í rannsókninni á áslægum hryggbólusjúkdómi var yfirleitt væg til miðlungsmikil, tímabundin og án þekkts klíníks mikilvægis og ekkert tilvik leiddi til brottfalls.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtn**

Engar skammtaháðar eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Endurteknir skammtar allt að 800 mg undir húð og 20 mg/kg í bláæð hafa verið gefnir. Í tilvikum ofskömmtnar er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingunum með tilliti til aukaverkana eða áhrifa og hefja tafarlaust viðeigandi meðferð við einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, TNF-alfa tálmar (TNF- $\alpha$ ), ATC flokkur: L04AB05

### Verkunarháttur

Cimzia hefur mikla sækni í manna TNF- $\alpha$  og binst honum með klofnunarstuðli (KD) sem er 90 pM (picomolar). TNF- $\alpha$  er lykil bólguvaldandi cytókín sem gegnir aðalhlutverki í bólguferlinu. Cimzia hlutleysir sérhæft TNF- $\alpha$  (4 ng/ml IC<sub>90</sub> til hömlunar á TNF- $\alpha$  í *in vitro* prófi á eiturverkunum á L929 bandvefssarkmeinsfrumur hjá músun) en hlutleysir ekki lymphotoxin  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ).

Sýnt var fram á að Cimzia hlutleysir, skammtaháð, himnutengd og leysanleg manna TNF- $\alpha$ . Ræktun einkirninga með Cimzia leiddi til skammtaháðrar hömlunar á lípópólýsakkarið (LPS) virkjuðu TNF- $\alpha$  og IL-1 $\beta$  myndunar í manna einkirningum.

Cimzia inniheldur ekki svæði sem getur kristallast (Fc), sem venjulega er til staðar í heilu mótefni, og bindur hvorki komplement né veldur mótefnisháðri frumumiðaðri frumueitrun *in vitro*. Það veldur ekki stýrðum frumudauða *in vitro* í einfrumungum, eitilfrumum, eða niðurbroti (degranulation) dauðkyrninga í mannaþróði úr útæðum.

## Verkun og öryggi

### Iktisýki

Verkun og öryggi Cimzia var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum sem voru  $\geq 18$  ára með virka iktisýki sem greind var samkvæmt skilmerkjum „American College of Rheumatology“ (ACR), RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID 2). Hjá sjúklingunum voru  $\geq 9$  liðir bólgnir og aumur og allir höfðu verið með virka iktisýki í að minnsta kosti 6 mánuði áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Í báðum rannsóknunum var Cimzia gefið undir húð, samhliða metótrexati til inntöku, í lágmark 6 mánuði í sömu skömmtum (stable doses) sem voru að lágmarki 10 mg vikulega í 2 mánuði. Það er engin reynsla af samsettri meðferð með Cimzia og öðrum sjúkdómshemjandi lyfjum en metótrexati.

Verkun og öryggi Cimzia var metið í slembaðri, tvíblindri klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (C-EARLY) hjá fullorðnum sjúklingum með virka iktisýki, sem höfðu ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlf áður. Í C-EARLY rannsókninni voru sjúklingar  $\geq 18$  ára og allir með  $\geq 4$  bólgna og auma liði og urðu að hafa verið greindir með meðalalvarlega eða alvarleg virka ágenga iktisýki á síðustu 12 mánuðum (skilgreint samkvæmt 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) flokkunarviðmiði). Meðaltími frá sjúkdómsgreiningu var 2,9 mánuðir og sjúklingarnir höfðu ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlf (þ.m.t. metótrexat) áður. Í Cimzia og lyfleysuhópnum hófst notkun metótrexats í viku 0 (10 mg/viku) og var smáaukin í hámarksskammt sem þoldist í viku 8 (lágmarksskammtar 15 mg/viku, hámarksskammtar 25 mg/viku voru leyfðir) og viðhaldið alla rannsóknina (meðalskammtur metótrexats eftir viku 8 fyrir lyfleysuhópinn var 22,3 mg/viku og fyrir Cimzia hópinn 21,1 mg/viku).

**Tafla 2 Lýsing á klínískri rannsókn**

| Rannsóknar-númer      | Fjöldi sjúklinga | Virki skammtaáætlun                                                                                | Tilgangur rannsóknar                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RA-I (52 vikur)       | 982              | 400 mg (0, 2, 4 vikur) með metótrexati<br>200 mg eða 400 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd. Aðrir aðalendapunktur: ACR 20 í 24. viku og breyting frá grunnlínu á mTSS í 52. viku                                                               |
| RA-II (24 vikur)      | 619              | 400 mg (0, 2, 4 vikur) með metótrexati<br>200 mg eða 400 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd. Aðalendapunktur: ACR 20 í 24. viku                                                                                                                 |
| C-EARLY (að 52 vikum) | 879              | 400 mg (0,2,4 vikur) með metótrexati<br>200 mg á tveggja vikna fresti með metótrexati              | Mat á árangri meðferðar á einkennum og hömlun á vefjaskemmd hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlf áður.<br>Fyrsti endapunktur: hlutfall sjúklinga í viðvarandi sjúkdómshléi* í viku 52 |

mTSS: aðlagður heildarmælikvarði (modified Total Sharp Score)

\*Viðvarandi sjúkdómshlé í viku 52 er skilgreint sem DAS28[ESR]  $< 2,6$  í viku 40 og viku 52.

### Einkenni

Niðurstöður klínísku rannsókna RA-I og RA-II má sjá í töflu 3. Í báðum klínísku rannsóknunum náðist tölfræðilega marktækt meiri ACR 20 og ACR 50 svörun, samanborið við lyfleysu, frá 1. viku og 2. viku, talið í sömu röð. Svörun hélst út 52. viku (RA-I) og 24. viku (RA-II). Af 783 sjúklingum sem í upphafi fengu virka meðferð samkvæmt slembiröðun RA-I, luku 508 sjúklingar 52 vikna meðferð með samanburði við lyfleysu og fóru í opna framhaldsrannsókn. Af þeim

luku 427 sjúklingar 2 ára opinni eftirfylgnirannsókn og voru útsettir fyrir Cimzia í 148 vikur alls. ACR 20 svörunarhlutfallið sem kom fram á þessum tímapunkti var 91%. Minnkun (RA-I) frá grunnlínu, samkvæmt DAS28 (ESR(sökk)), var einnig marktækt meiri ( $p < 0,001$ ) í 52. viku (RA-I) og 24. viku (RA-II) samanborið við lyfleysu og viðhélst í 2 ár í opinni framhaldsrannsókn á RA-I.

**Tafla 3 ACR svörun í klínísku rannsóknum RA-I og RA-II**

|               | <b>Rannsókn RA-I</b>                                    |                                                            | <b>Rannsókn RA-II</b>                             |                                                            |
|---------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|               | <b>Samsett meðferð með metótrexati (24 og 52 vikur)</b> |                                                            | <b>Samsett meðferð með metótrexati (24 vikur)</b> |                                                            |
| Svörun        | Lyfleysa + metótrexat<br>N=199                          | Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=393 | Lyfleysa + metótrexat<br>N=127                    | Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=246 |
| <b>ACR 20</b> |                                                         |                                                            |                                                   |                                                            |
| Vika 24       | 14%                                                     | 59%**                                                      | 9%                                                | 57%**                                                      |
| Vika 52       | 13%                                                     | 53%**                                                      | N/A                                               | N/A                                                        |
| <b>ACR 50</b> |                                                         |                                                            |                                                   |                                                            |
| Vika 24       | 8%                                                      | 37%**                                                      | 3%                                                | 33%**                                                      |
| Vika 52       | 8%                                                      | 38%**                                                      | N/A                                               | N/A                                                        |
| <b>ACR 70</b> |                                                         |                                                            |                                                   |                                                            |
| Vika 24       | 3%                                                      | 21%**                                                      | 1%                                                | 16%*                                                       |
| Vika 52       | 4%                                                      | 21%**                                                      | N/A                                               | N/A                                                        |

Veruleg klínísk svörun<sup>c</sup>

Cimzia samanborið við lyfleysu: \* $p \leq 0,01$ , \*\* $p \leq 0,001$

<sup>a</sup> Veruleg klínísk svörun er skilgreind sem það að ná ACR 70 svörun í sérhverju mati sem fer fram á samfelldu 6 mánaða tímabili.

Vitnað er í Wald p-gildi varðandi samanburð á meðferð með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð og svæði.

Svörunarhlutfall á grundvelli fjölda þátttakenda, sem upplýsingar lágu fyrir um (n), að þeim endapunkti og tímapunkti sem hugsanlega er ekki sá sami og N.

Í C-EARLY rannsókninni var aðal- og lykilaukaendapunktur náð. Lykilniðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 4.

**Tafla 4: C-EARLY rannsókn: hlutfall sjúklinga í langvinnu sjúkdómshléi og með langvarandi lítill sjúkdómsvirkni í viku 52**

| Svörun                                                                             | Lyfleysa + metótrexat<br>N= 213 | Cimzia 200 mg + metótrexat<br>N= 655 |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Langvinnt sjúkdómshlé*</b><br>(DAS28(ESR) <2,6 í viku 40 og viku 52)            | 15,0 %                          | 28,9%**                              |
| <b>Langvarandi lítill sjúkdómsvirkni</b><br>(DAS28(ESR) ≤3,2 í viku 40 og viku 52) | 28,6 %                          | 43,8%**                              |

\*Aðalendapunktur í C-EARLY rannsókn (fram að viku 52)

Allir sem tóku þátt í rannsókninni, áætlað þar sem niðurstöður vantar.

\*\*Cimzia + metótrexat samanborið við lyfleysu + metótrexat:  $p < 0,001$

p gildi var metið með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum fyrir meðferð, svæði og tíma frá greiningu á iktsýki ( $\leq 4$  mánuðir miðað við  $> 4$  mánuði)

Meiri lækkun var á DAS 28 (ESR) frá grunnlínu hjá sjúklingum í Cimzia + metótrexat hópnum miðað við lyfleysu + metótrexat hópinn sem kom fram strax í viku 2 og hélst út viku 52 ( $p < 0,001$  við hverja heimsókn). Mat á sjúkdómshléi (DAS28(ESR) < 2,6), lítilli sjúkdómsvirkni (DAS28(ESR) ≤ 3,2),

ACR50 og ACR 70 í hverri heimsókn sýndi að meðferð með Cimzia + metótrexat leiddi til hraðari og meiri svörunar en meðferð með lyfleysu + metótrexat. Þessar niðurstöður héldust í 52 meðferðarvikur hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið sjúkdómstemplandi gigtarlyf áður.

#### Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í RA-I voru skemmdir á liðum metnar með myndgreiningu sem komu fram sem breytingar á aðlöguðum heildarmælikvarða (mTSS) og einstökum þáttum hans, úrátustig (erosion score) og mælikvarða á liðbilsminnkun (joint space narrowing (JSN)) í 52. viku samanborið við grunnlínu. Hjá sjúklingum sem fengu Cimzia kom fram marktækt minni breytingar á myndgreiningu samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í 24. viku og 52. viku (sjá töflu 5). Hjá 52% þeirra sem voru í lyfleysuhópnum kom engin versnun fram á myndgreiningu ( $mTSS \leq 0.0$ ) í 52. viku samanborið við 69% í hópnum sem fékk meðferð með 200 mg af Cimzia.

**Tafla 5 Breytingar á 12 mánuðum í RA-I**

|                                        | <b>Lyfleysa + metótrexat<br/>N=199<br/>Meðaltal<br/>(staðalfrávik)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat<br/>N=393<br/>Meðaltal<br/>(staðalfrávik)</b> | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat – Lyfleysa<br/>+ metótrexat<br/>Meðaltal mismunar</b> |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aðlagður<br/>heildarmælikvarði</b>  |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                                | 2,8 (7,8)                                                              | 0,4 (5,7)                                                                       | -2,4                                                                                    |
| <b>Úrátustig (erosion<br/>score)</b>   |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                                | 1,5 (4,3)                                                              | 0,1 (2,5)                                                                       | -1,4                                                                                    |
| <b>Mælikvarði á<br/>liðbilsminnkun</b> |                                                                        |                                                                                 |                                                                                         |
| Vika 52                                | 1,4 (5,0)                                                              | 0,4 (4,2)                                                                       | -1,0                                                                                    |

p-gildi voru  $< 0,001$  bæði fyrir aðlagðan heildarmælikvarða á sjúkdómsvirkni (mTSS) og úrátustig (erosion score) og  $\leq 0,01$  fyrir mælikvarða á liðbilsminnkun (JSN score). Greining á samdreifni (ANCOVA) var aðlöguð breytingarstigi frá grunnlínu fyrir hverja mælingu með svæði og meðferð sem þætti og stöðu við grunnlínu sem skýribreytu.

Af 783 sjúklingum sem í upphafi fengu virka meðferð samkvæmt slembiröðun RA-I, luku 508 sjúklingar 52 vikna meðferð með samanburði við lyfleysu og fóru í opna framhaldsrannsókn. Sýnt var fram á viðvarandi hömlun á vefjaskemmdum hjá 449 sjúklingum sem luku a.m.k. tveggja ára meðferð með Cimzia (RA-I og opin framhaldsrannsókn) og fyrirbyggjandi voru metanlegar upplýsingar um, á tveggja ára tímapunktinum.

Í C-EARLY kom Cimzia + metótrexat í veg fyrir versnun samkvæmt myndgreiningu miðað við lyfleysu + metótrexat í viku 52 (sjá töflu 6). Í lyfleysu + metótrexat hópnum kom engin versnun samkvæmt myndgreiningu fram hjá 49,7% sjúklinga (breyting á mTSS  $\leq 0,5$ ) í viku 52 samanborið við 70,3% í Cimzia + metótrexat hópnum ( $p < 0,001$ ).

**Tafla 6 Breytingar samkvæmt myndgreiningu í viku 52 í C-EARLY rannsókn**

|                                                               | <b>Lyfleysa +<br/>metótrexat</b><br>N= 163<br>Meðaltal (SD) | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat</b><br>N = 528<br>Meðaltal (SD) | <b>Cimzia 200 mg +<br/>metótrexat –<br/>Lyfleysa + metótrexat –<br/>Mismunur*</b> |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>mTSS</b><br>Vika 52                                        | 1,8 (4,3)                                                   | 0,2 (3,2)**                                                       | -0,978 (-1,005; -0,500)                                                           |
| <b>Úrátustig (Erosion score)</b><br>Vika 52                   | 1,1 (3,0)                                                   | 0,1 (2,1)**                                                       | -0,500 (-0,508; -0,366)                                                           |
| <b>Mælikvarði á liðbilsminnkun<br/>(JSN score)</b><br>Vika 52 | 0,7 (2,3)                                                   | 0,1 (1,7)**                                                       | 0,000 (0,000; 0,000)                                                              |

Myndgreining með línulegri yfirfærslu.

\* Hodges-Lehmann punktmát og 95% aðfellt (Moses) öryggisbil.

\*\*Cimzia + metótrexat samanborið við lyfleysu + metótrexat  $P < 0,001$ . P gildi var metið með samdreifnilíkani (ANCOVA) út frá meðferð, svæði, tíma frá greiningu á iktsýki ( $\leq 4$  mánuðir miðað við  $> 4$  mánuði) sem þætti og stöðu við grunnlínu sem skýribreytu.

#### Líkamleg færni og áhrif á heilsufar

Í RA-I og RA-II greindu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Cimzia frá marktækum framförum á líkamlegri færni samanborið þá sem fengu lyfleysu, metið með spurningalista sem er mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)) og mælikvarða á þreytu (Fatigue assessment Scale (FAS)), frá 1. viku til loka rannsóknanna. Í báðum klínísku rannsóknunum greindu sjúklingar, sem meðhöndlaðir voru með Cimzia, frá marktækt meiri framförum samkvæmt samanlögðum niðurstöðum SF-36 PCS könnunar á líkamlegri og andlegri heilsu og öllum sviðum. Framfarir á líkamlegri færni og lífsgæða sem tengjast heilsufari (HRQoL) héldust út 2 ár í opinni framhaldsrannsókn á rannsókn RA-I. Sjúklingar sem fengu Cimzia greindu frá tölfraðilega marktækt auknum vinnuafköstum, sem metið var með könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey) samanborið við lyfleysu.

Í C-EARLY greindu sjúklingar sem fengu Cimzia + metótrexat frá marktækum bata í viku 52 samanborið við lyfleysu + metótrexat varðandi verki samkvæmt mati PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain), - 48,5 samanborið við - 44,0 (meðaltal minnstu fervika) ( $p < 0,05$ ).

#### Klíníska rannsóknin DoseFlex

Verkun og öryggi tveggja skömmtnaráætlana (200 mg á tveggja vikna fresti og 400 mg á fjögurra vikna fresti) með Cimzia samanborið við lyfleysu var metið á 18 vikna opnu innleiðslutímabili og 16 vikna tvíblindu tímabili með slembiröðun í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðum sjúklingum með virka iktsýki, samkvæmt ACR greiningarskilmerkjum, sem ekki höfðu svarað fullnægjandi meðferð með metótrexati.

Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 og eftir það Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti á opna upphafstímabilinu. Þeim sem höfðu svarað meðferðinni (náð ACR 20) eftir 16 vikur var slembiraðað eftir 18 vikur til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti, Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu ásamt metótrexati í 16 vikur til viðbótar (heildarrannsóknatími: 34 vikur). Jafnvægi var á milli þessara þriggja hópa, með tilliti til klínískrar svörunar, eftir innleiðslutímabilið með virku lyfi (ACR 20: 83-84% eftir 18 vikur).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var ACR 20 svörunarhlutfall eftir 34 vikur. Niðurstöður eftir 34 vikur eru sýndar í töflu 7 Meðferð samkvæmt báðum Cimzia-meðferðaráætlunum sýndi viðvarandi klíníska svörun og var tölfraðilega marktæk samanborið við lyfleysu eftir 34 vikur. Endapunkturinn ACR 20 náðist bæði með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og 400 mg á fjögurra vikna fresti.

**Tafla 7 ACR svörun eftir 34 vikur í klínísku rannsókninni DoseFlex**

| Meðferðaráætlun frá viku 0 til 16                        | Cimzia 400 mg + metótrexat í viku 0, 2 and 4, eftir það Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti |                                                           |                                                            |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Tvíblind meðferð samkvæmt slembiröðun frá viku 18 til 34 | Lyfleysa + metótrexat<br>N=69                                                                             | Cimzia 200 mg + metótrexat á tveggja vikna fresti<br>N=70 | Cimzia 400 mg + metótrexat á fjögurra vikna fresti<br>N=69 |
| <b>ACR 20</b><br>p-gildi*                                | 45%<br>N/A                                                                                                | 67%<br>0,009                                              | 65%<br>0,017                                               |
| <b>ACR 50</b><br>p-gildi*                                | 30%<br>N/A                                                                                                | 50%<br>0,020                                              | 52%<br>0,010                                               |
| <b>ACR 70</b><br>p-gildi*                                | 16%<br>N/A                                                                                                | 30%<br>0,052                                              | 38%<br>0,005                                               |

N/A: Á ekki við

\*Wald p-gildi fyrir Cimzia 200 mg á móti lyfleysu og Cimzia 400 mg á móti lyfleysu, samanburður er áætlaður með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð.

Áslægur hryggbólusjúkdómur (undirhópar með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu og hryggíkt)

AS001

Verkun og öryggi Cimzia var metið í einni fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (AS001) hjá 325 sjúklingum  $\geq 18$  ára með áslægan hryggbólusjúkdóm sem hafði komið fram eftir að þeir höfðu náð fullorðinsaldri og hafði varað að minnsta kosti 3 mánuði samkvæmt skilgreiningu viðmiða Alþjóðlegra samtaka sérfræðinga á svið hryggbólusjúkdóma (Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)) varðandi áslægan hryggbólusjúkdóm. Heildarþýði sjúklinga með áslægan hryggbólusjúkdóm fól í sér undirhópa með og án vísbendinga um hryggíkt (non-radiographic axial spondyloarthritis [nr-axSpA]) samkvæmt myndgreiningu (einnig nefndur áslægur hryggbólusjúkdómur samkvæmt myndgreiningu). Sjúklingarnir voru með virkan sjúkdóm samkvæmt Bath mælikvarða á virkni hryggíktar (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI))  $\geq 4$ , verkur í hrygg  $\geq 4$  eða 0 til 10 samkvæmt tölukvarða (Numerical Rating Scale (NRS)) og CRP-hækkun eða vísbendingar um spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu samkvæmt segulóm skoðun. Skilyrði var að sjúklingarnir væru með óþol fyrir eða hefðu ekki svarað fullnægjandi að minnsta kosti einu bólgueyðandi gigtarlyfi (NSAID). Í heild höfðu 16% sjúklinganna fengið áður meðferð með TNF-tálma. Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 (á við um báða meðferðararmana) eða lyfleysu og eftir það annaðhvort 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti eða 400 mg af Cimzia á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu. 87,7% sjúklinganna fengu samhliða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs). Aðalendapunktur svörunar var ASAS20 svörunarhlutfall eftir 12 vikur.

Í kjölfar tvíblinda 24-vikna tímabilsins með samanburði við lyfleysu var 24-vikna tímabil meðferðar með blindum skömmtum og 156-vikna tímabil með opinni meðferð. Hámarkstímalengd rannsóknarinnar var 204 vikur. Allir sjúklingar fengu Cimzia bæði á tímabilinu með blindum skömmtum og eftirfylgnitímabilinu með opinni meðferð. Samtals 199 einstaklingar (61,2% af slembiröðuðum þátttakendum) luku rannsókninni í lok viku 204.

*Lykilniðurstöður varðandi verkun*

Í klínískri rannsókn, AS001, eftir 12 vikur náðist ASAS20 svörun hjá 58% sjúklinganna sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og 64% sjúklinganna sem fengu Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við 38% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ( $p < 0,01$ ). Hjá þýðinu í heild var hlutfall þeirra sem náðu ASAS20 svörun klínískt mikilvægt og marktækt hærra í hverri heimsókn frá 1. viku út 24 viku ( $p \leq 0,001$  í hverri heimsókn) í hópnum sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysuhópinn. Eftir 12 og 24 vikur var hlutfall sjúklinga sem hafði náð ASAS40 svörun hærra í hópnum sem fengu meðferð með Cimzia samanborið við lyfleysuhópinn.

Svipaðar niðurstöður komu fram bæði í undirhópi þeirra sem voru með hryggikt og undirhópi þeirra sem voru með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Hjá konum var ekki tölfræðilega marktækur munur á ASAS20 svörun samanborið við lyfleysu fyrr en eftir 12 vikna tímapunktinn.

Bati miðað við ASAS 5/6, sjúkdómshlé að hluta til og BASDAI-50 var tölfræðilega séð marktækur eftir 12 vikur og 24 vikur og var viðvarandi allt að 48 viku hjá heildarþýðinu og jafnframt í undirhópunum. Lykilniðurstöður klínísku rannsóknarinnar AS001 varðandi verkun eru sýndar í töflu 8.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni hélst bati í öllum fyrrgreindum lykilniðurstöðum út viku 204 hjá heildarþýðinu sem og hjá undirhópunum.

**Tafla 8 Lykilniðurstöður varðandi verkun í klínísku rannsókninni AS001 (hlutfall sjúklinga)**

| Breytur                                         | Hryggikt         |                                                                          | Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu |                                                                         | Áslægur hryggbólgujúkdómur Heildarþýði |                                                                          |
|-------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Lyfleysa<br>N=57 | Cimzia,<br>allar<br>skömmt-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=121 | Lyfleysa<br>N=50                                                             | Cimzia,<br>allar<br>skömmt-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=97 | Lyfleysa<br>N=107                      | Cimzia,<br>allar<br>skömmt-<br>unar-<br>áætlanir <sup>(a)</sup><br>N=218 |
| <b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>                   |                  |                                                                          |                                                                              |                                                                         |                                        |                                                                          |
| 12. vika                                        | 37%              | 60%*                                                                     | 40%                                                                          | 61%*                                                                    | 38%                                    | 61%**                                                                    |
| 24. vika                                        | 33%              | 69%**                                                                    | 24%                                                                          | 68%**                                                                   | 29%                                    | 68%**                                                                    |
| <b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>                   |                  |                                                                          |                                                                              |                                                                         |                                        |                                                                          |
| 12. vika                                        | 19%              | 45%**                                                                    | 16%                                                                          | 47%**                                                                   | 18%                                    | 46%**                                                                    |
| 24. vika                                        | 16%              | 53%**                                                                    | 14%                                                                          | 51%**                                                                   | 15%                                    | 52%**                                                                    |
| <b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>                 |                  |                                                                          |                                                                              |                                                                         |                                        |                                                                          |
| 12. vika                                        | 9%               | 42%**                                                                    | 8%                                                                           | 44%**                                                                   | 8%                                     | 43%**                                                                    |
| 24. vika                                        | 5%               | 40%**                                                                    | 4%                                                                           | 45%**                                                                   | 5%                                     | 42%**                                                                    |
| <b>Sjúkdómshlé að hluta til<sup>(c,d)</sup></b> |                  |                                                                          |                                                                              |                                                                         |                                        |                                                                          |
| 12. vika                                        | 2%               | 20%**                                                                    | 6%                                                                           | 29%**                                                                   | 4%                                     | 24%**                                                                    |
| 24. vika                                        | 7%               | 28%**                                                                    | 10%                                                                          | 33%**                                                                   | 9%                                     | 30%**                                                                    |
| <b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>                |                  |                                                                          |                                                                              |                                                                         |                                        |                                                                          |
| 12. vika                                        | 11%              | 41%**                                                                    | 16%                                                                          | 49%**                                                                   | 13%                                    | 45%**                                                                    |
| 24. vika                                        | 16%              | 49%**                                                                    | 20%                                                                          | 57%**                                                                   | 18%                                    | 52%**                                                                    |

(a) Cimzia, allar skömmtunaráætlanir = upplýsingar varðandi Cimzia 200 mg gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2 og 4 og jafnframt varðandi Cimzia 400 mg gefið á fjögurra vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2 og 4

(b) Niðurstöður varðandi slembivalið þýði

(c) Vitnað er í Wald p-gildi varðandi samanburð á meðferð með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) með þáttum varðandi meðferð og svæði.

(d) Greining á heildarþýði

NA = liggur ekki fyrir

\*  $p \leq 0,05$ ; Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\*  $p < 0,001$ ; Cimzia samanborið við lyfleysu

### *Hreyfanleiki hryggjar*

Hreyfanleiki hryggjar var metinn á tímabilinu með tvíblindum samanburði við lyfleysu með því að nota BASMI við nokkra tímapakta þ.á m. grunnlínu, í 12. og 24. viku. Klínískt mikilvægur og tölfraðilega marktækur munur kom fram í hverri heimsókn eftir grunnlínuheimsókn hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með Cimzia samanborið við sjúklingana sem fengu lyfleysu. Munurinn miðað við lyfleysu hafði tilhneigingu til að vera meiri í undirhópi þeirra sem voru með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu en í undirhópi þeirra sem voru með hryggikt, sem gæti verið vegna minni langvinnra vefjaskemmda hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Framfarir í BASMI línulegu skori sem höfðu náðst við viku 24 héldust út viku 204 hjá sjúklingum sem voru áfram í rannsókninni.

### *Niðurstöður varðandi svörun með tilliti til líkamlegrar færni og heilsutengdar svörunar*

Í klínísku rannsókninni AS001 greindu sjúklingar, sem fengu meðferð með Cimzia, frá marktækum framförum á líkamlegri færni samkvæmt mati með BASFI og minni verkjum samkvæmt mælikvarða á heildarverk og bakverk að næturlagi (Total and Nocturnal Back Pain NRS scales), samanborið við lyfleysu. Sjúklingarnir sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækt minni þreytu samkvæmt þeim hluta BASDAI mælikvarðans sem varðar þreytu og auknum heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt mælikvarða á lífsgæði hjá sjúklingum með hryggikt (ASQoL) og samanlögðum niðurstöðum varðandi líkamlega og andlega þætti og á öllum sviðum samkvæmt skori SF-36 könnunar á heilsufari, samanborið við lyfleysu. Sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækum framförum, samanborið við lyfleysu, varðandi vinnuafköst sem tengdust áslægum hryggbólgujúkdómi, bæði á vinnustað og heimili, samkvæmt könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey). Hjá sjúklingum sem héldu áfram í rannsókninni héldust framfarir í öllum fyrrgreindum niðurstöðum að mestu leyti út viku 204.

### *Bólguhömlun samkvæmt segulómskoðun (MRI)*

Í undirrannsókn með myndgreiningu hjá 153 sjúklingum voru merki um bólgu metin í segulómskoðun eftir 12 vikur og gefin til kynna sem breytingar frá grunnlínu samkvæmt SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori varðandi spjald- og mjaðmarbeinsliði og skori varðandi virkni hryggiktar (spondylitis spine MRI score for activity (ASspiMRI-a) og breytingum á hrygg samkvæmt Berlin-aðlögun. Í viku 12 sást marktæk hömlun með tilliti til bólgumerkja í spjald- og mjaðmarliðum og hrygg hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með Cimzia (öllum skammtahópum), hjá heildarþýði með áslægan hryggbólgujúkdóm og jafnframt í undirhópum sjúklinga með hryggikt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og höfðu bæði grunnildi og gildi við viku 204 hélst hömlun bólgumerkja bæði í spjald- og mjaðmarbeinsliðum (n=72) og í hrygg (n=82) að mestu leyti út viku 204 hjá heildarþýði með áslægan hryggbólgujúkdóm og jafnframt í báðum undirhópunum sjúklingar með hryggikt og sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

### C-OPTIMISE

Verkun og öryggi þess að minnka skammta og hætta meðferð hjá sjúklingum í viðvarandi sjúkdómshléi var metið hjá fullorðnum sjúklingum (18-45 ára) sem höfðu snemmbæran virkan áslægan hryggbólgujúkdóm (tímalengd einkenna innan við 5 ár), ASDAS gildi  $\geq 2,1$  (og svipuð skilyrði fyrir inntöku og í AS001 rannsókninni) og ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða þoldu ekki eða höfðu frábendingu við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Sjúklingarnir tóku bæði til beggja undirhópa áslægs hryggbólgujúkdóms, þ.e. hryggiktarundirhópsins og undirhópsins með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu. Sjúklingarnir voru teknir inn í opið 48-vikna innleiðslutímabil (A-hluti) og fengu allir þrjá 400 mg hleðsluskammta af Cimzia í viku 0, 2 og 4 og í framhaldi af því 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti frá viku 6 til og með viku 46.

Sjúklingum sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi (skilgreindir í óvirkum sjúkdómi [ASDAS<1,3] á að minnsta kosti 12-vikna tímabili) og voru áfram í sjúkdómshléi í viku 48, var slembiraðað í B-hluta og

fengu ýmist Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti (N=104), Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti (skammtur minnkaður, N=105) eða lyfleysu (meðferð hætt, N=104) í 48 vikur.

Aðalverkunarbreytan var hundraðshlutfall sjúklinga sem ekki versnaði í B-hluta rannsóknarinnar.

Sjúklingar sem fengu versnun í B-hlutanum, þ.e. voru með ASDAS  $\geq 2,1$  í 2 heimsóknunum í röð eða ASDAS  $> 3,5$  í einhverri heimsókn í B-hluta, fengu lausnarmeðferð (escape treatment) með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti í að minnsta kosti 12 vikur (með 400 mg hleðsluskammti af Cimzia í viku 0, 2 og 4 hjá sjúklingum sem höfðu verið á lyfleysu).

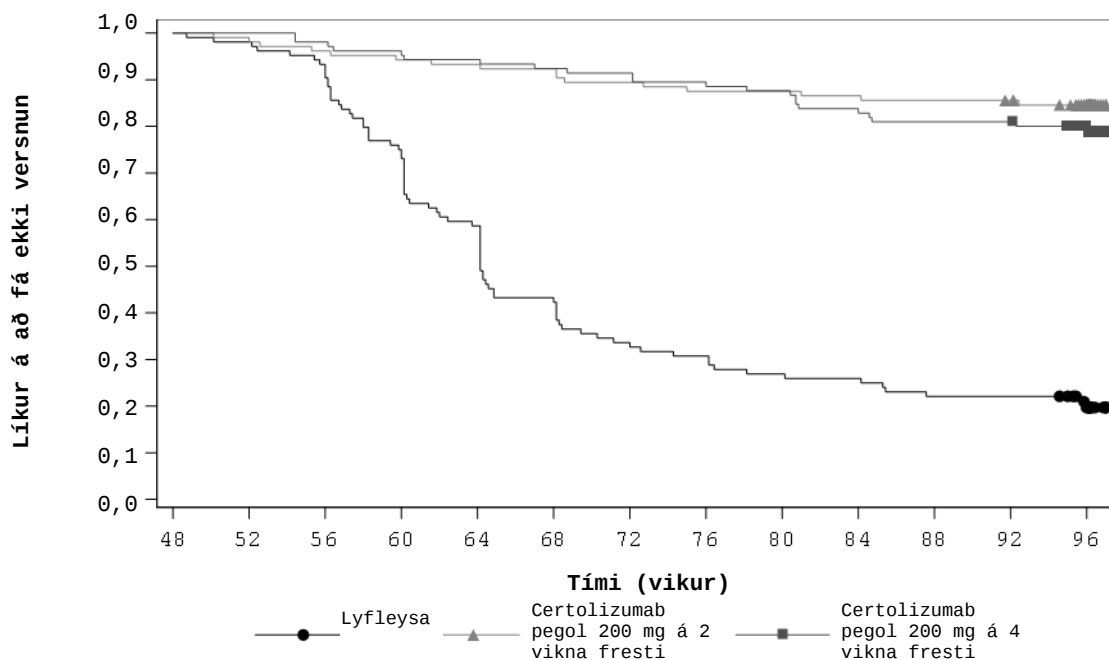
### Klínísk svörun

Hlutfall sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 48 í A-hluta var 43,9% í heildarhópnum sem hafði áslægan hryggbólgu sjúkdóm og var svipað í undirhópnum hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu (45,3%) og sjúklingum með hryggikt (42,8%).

Á meðal sjúklinganna sem var slembiraðað í B-hluta (N=313) var tölfræðilega marktækt stærri hluti sjúklinga ( $p < 0,001$ ; NRI [Non responder Imputation]) sem ekki versnaði þegar þeir héldu áfram á meðferð með 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti (83,7%) eða 200 mg af Cimzia á fjögurra vikna fresti (79,0%), samanborið við þá sem hættu á meðferð (20,2%).

Mismunurinn á tímalengd fram að versnun milli hópsins sem hætti á meðferð og hópanna sem fengu meðferð með Cimzia, hvors hópsins sem var, var tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$  í báðum tilvikum) og klínískt mikilvægur. Hjá hópnum sem fékk lyfleysu kom versnun fram um það bil 8 vikum eftir að meðferð með Cimzia var hætt og í meirihluta tilvika kom versnunin fram innan 24 vikna frá því að meðferð var hætt (mynd 1).

**Mynd 1. Kaplan-Meier línurit af tímalengd fram að versnun**



NRI (Non responder imputation) var notað; niðurstöðurnar eru fyrir slembivalda þýðið.

Athugið: Tíminn fram að versnun var skilgreindur sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu versunar. Hjá þátttakendum í rannsókninni sem ekki fengu versnun var tímalengdin fram að versnun stöðvuð á dagsetningu heimsóknarinnar í viku 96. Kaplan-Meier ferillinn var stýfður í 97 vikur þegar  $< 5\%$  þátttakenda voru ennþá með í rannsókninni.

Niðurstöður fyrir B-hluta eru sýndar í töflu 9.

**Tafla 9 Viðhald klínískrar svörunar í B-hluta í viku 96**

| Endapunktur                                                                                              | Lyfleysa<br>(meðferð hætt)<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N=104 | CIMZIA 200 mg á<br>fjögurra vikna fresti<br>N=105 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>                                                                       |                                     |                                                  |                                                   |
| B-hluti í upphafi (Vika 48)                                                                              | 84 (80,8)                           | 90 (86,5)                                        | 89 (84,8)                                         |
| Vika 96                                                                                                  | 11 (10,6)                           | 70 (67,3)*                                       | 61 (58,1)*                                        |
| <b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>                                                                         |                                     |                                                  |                                                   |
| B-hluti í upphafi (Vika 48)                                                                              | 101 (97,1)                          | 103 (99,0)                                       | 101 (96,2)                                        |
| Vika 96                                                                                                  | 22 (21,2)                           | 88 (84,6)*                                       | 77 (73,3)*                                        |
| <b>BASDAI breyting frá upphafi<br/>B-hluta (Vika 48), meðaltal<br/>minnstu kvaðrata (SE)<sup>2</sup></b> |                                     |                                                  |                                                   |
| Vika 96                                                                                                  | 3,02 (0,226)                        | 0,56 (0,176)*                                    | 0,78 (0,176)*                                     |
| <b>ASDAS breyting frá upphafi<br/>B-hluta (Vika 48), meðaltal<br/>minnstu kvaðrata (SE)<sup>2</sup></b>  |                                     |                                                  |                                                   |
| Vika 96                                                                                                  | 1,66 (0,110)                        | 0,24 (0,077)*                                    | 0,45 (0,077)*                                     |

<sup>1</sup> NRI (Non responder imputation) var notað; niðurstöður eru fyrir slembivalda þýðið.

<sup>2</sup> MMRM (mixed model with repeated measures) var notað; niðurstöður eru fyrir slembivalda þýðið.

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40= ASAS40% response criteria; SE = staðalskekkja (Standard error);

Athugið: ASDAS meiriháttar bati er skilgreindur sem lækkun frá upphafsgildi um  $\geq 2,0$ .

Athugið: Upphafsgildi í A-hluta voru notuð sem viðmið til að skilgreina ASDAS breytur fyrir klínískan bata og ASAS breytur.

\* Nafngildi  $p < 0,001$ ; CIMZIA samanborið við lyfleysu.

#### *Bólguhömlun samkvæmt segulóm skoðun (MRI)*

Í B-hluta voru einkenni um bólgu metin með segulómun í viku 48 og viku 96 og sýnd sem breyting frá upphafi á SIJ SPARCC og ASSpiMRI-a skori samkvæmt Berlin-aðlögun. Sjúklingar sem voru í viðvarandi sjúkdómshléi í viku 48 höfðu enga eða mjög litla bólgu og engin mikilvæg aukning á bólgu sást í viku 96 óháð meðferðarhópi.

#### *Endurmeðferð hjá sjúklingum sem fengu versnun*

Í B-hluta, fengu 70% (73/104) sjúklinga sem fengu lyfleysu, 14% (15/105) sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti og 6,7% (7/104) sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti, versnun og fengu í kjölfarið meðferð með Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti.

Á meðal 15 sjúklinga sem fengu versnun í hópnum sem fékk Cimzia 200 mg á fjögurra vikna fresti samkvæmt slembiröðun, luku allir sjúklingarnir 12 vikum af lausnarmeðferð (rescue therapy) með Cimzia og voru með fyrirliggjandi ASDAS gögn og af þeim voru 12 (80%) með ASDAS lítið virkan eða óvirkan sjúkdóm (þ.e. öll ASDAS gildi  $< 2,1$ ) 12 vikum eftir að opin meðferð var hafin að nýju.

Á meðal 73 sjúklinga sem fengu versnun í hópnum sem var slembiraðað á að hætta á meðferð, lauk 71 sjúklingur 12 vikna björgunarmeðferð með Cimzia og var með fyrirliggjandi ASDAS gögn, og af þeim voru 64 (90%) með ASDAS lítið virkan eða óvirkan sjúkdóm (þ.e. öll ASDAS gildi  $< 2,1$ ) 12 vikum eftir að opna meðferðin var hafin að nýju.

Samkvæmt niðurstöðum C-OPTIMISE má íhuga minnkun skammts hjá sjúklingum með viðvarandi sjúkdómshlé eftir eitt ár á meðferð með Cimzia (sjá kafla 4.2). Mikil hætta á versnun fylgir því að hætta meðferð með Cimzia.

## Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu (nr-axSpA)

Verkun og öryggi Cimzia var metið í 52-vikna, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (AS0006) hjá 317 sjúklingum  $\geq 18$  ára með áslægan hryggbólgujúkdóm sem hafði komið fram eftir að þeir höfðu náð fullorðinsaldri og bakverk í minnst 12 mánuði. Sjúklingar þurftu að uppfylla viðmið ASAS fyrir nr- axSpA (að frátalinni fjölskyldusögu og góðri svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum) og vera með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun C-reactive próteins (CRP) umfram efri eðlileg mörk og/eða spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu (sacroiliitis) samkvæmt segulóm skoðun, sem er merki um bólgusjúkdóm [jákvæð prófun CRP ( $>$  efri eðlileg mörk) og/eða jákvæð niðurstaða segulóm skoðunar], en án greinilegra merkja um vefjaskemmdir samkvæmt myndgreiningu, í spjald- og mjaðmarbeinsliðum. Sjúklingar voru með virkan sjúkdóm samkvæmt BASDAI  $\geq 4$  og verk í hrygg  $\geq 4$  samkvæmt tölukvarða 0 til 10. Sjúklingar þurftu að hafa ekki þolað eða ekki svarað fullnægjandi minnst tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum. Sjúklingar fengu meðferð með lyfleysu eða hleðsluskammti Cimzia 400 mg í viku 0, 2 og 4 og síðan með 200 mg af Cimzia á tveggja vikna fresti. Notkun og skammtaaðlögun hefðbundinna meðferðarlyfja (SC) (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf, sjúkdómstempandi gigtarlyf, barksterar, verkjalyf) voru leyfð hvenær sem er. Aðalbreyta verkunar var svörunin á virknimælikvarða hryggiktar (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) miklar framfarir (ASDAS-MI) í viku 52. ASDAS-MI svörun var skilgreind sem lækun ASDAS (framfarir)  $\geq 2,0$  miðað við grunnlínu eða að ná lægstu mögulegri einkunn. ASAS 40 var aukaendapunktur.

Við grunnlínu voru 37% og 41% sjúklinga með mikla sjúkdómsvirkni (ASDAS  $\geq 2,1$ ;  $\leq 3,5$ ) og 62% og 58% sjúklinga voru með mjög mikla sjúkdómsvirkni (ASDAS  $> 3,5$ ) í CIMZIA hópnum og lyfleysuhópnum, í þeirri röð.

### *Klínísk svörun*

Rannsókn AS0006, gerð á sjúklingum sem höfðu engin merki samkvæmt myndgreiningu um bólgu í spjald- og mjaðmarbeinsliðum, staðfesti áhrifin sem áður hafði verið sýnt fram á hjá þessum hópi í AS001 rannsókninni.

Í viku 52 náði tölfræðilega marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Cimzia ASDAS-MI svörun samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Sjúklingar sem fengu Cimzia sýndu einnig framfarir samanborið við lyfleysu miðað við marga þætti sjúkdómsvirkni áslægs hryggbólgujúkdóms, þ.m.t. CPR. Bæði í viku 12 og 52 var ASAS 40 svörun marktækt meiri en með lyfleysu. Lykilniðurstöður koma fram í töflu 10.

**Tafla 10 ASDAS-MI og ASAS 40 svörun í rannsókn AS0006 (hlutfall sjúklinga)**

| Breytur             | Lyfleysa<br>N= 158 | Cimzia <sup>a</sup> 200 mg á<br>tveggja vikna fresti<br>N= 159 |
|---------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|
| ASDAS-MI<br>Vika 52 | 7%                 | 47%*                                                           |
| ASAS 40<br>Vika 12  | 11%                | 48%*                                                           |
| Vika 52             | 16%                | 57%*                                                           |

<sup>a</sup> Cimzia gefið á tveggja vikna fresti með 400 mg hleðsluskammti í viku 0, 2 og 4

\*  $p < 0,001$

Allar prósentutölur sýna hlutfall sjúklinga í heildargreiningarþýðinu sem sýndu svörun.

Í viku 52 var hlutfall sjúklinga sem náði óvirkum sjúkdómi samkvæmt ASDAS (ASDAS  $< 1,3$ ) 36,4% hjá Cimzia hópnum samanborið við 11,8% hjá lyfleysuhópnum.

Í viku 52 sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia klínískt marktækar framfarir samkvæmt MASES samanbórið við þá sem fengu lyfleysu (meðalbreyting LS frá grunnildi -2,4; -0,2, talið í sömu röð).

### Sóraliðagigt

Verkun og öryggi Cimzia var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (PsA001) hjá 409 sjúklingum  $\geq 18$  ára með virka sóraliðagigt sem hafði komið fram á fullorðinsárum og hafði varað að minnsta kosti 6 mánuði samkvæmt greiningarskilmerkjum fyrir sóraliðagigt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)). Sjúklingarnir voru með  $\geq 3$  bólgna og auma liði og hækkun bráðastigspróteína. Sjúklingarnir voru einnig með virk sórahúðmeið eða staðfesta sögu um sóra og hafði ekki gagnast meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Fyrri meðferð með einum TNF-tálma var leyfð, 20% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með TNF-tálma. Sjúklingarnir fengu 400 mg hleðsluskammt af Cimzia í viku 0, 2 og 4 (á við um báða meðferðarhópina) eða lyfleysu og í kjölfarið Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti eða 400 mg á fjögurra vikna fresti eða lyfleysu á tveggja vikna fresti. 72,6% sjúklinganna fengu samhliða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og 70,2% þeirra fengu samhliða meðferð með hefðbundnu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi. Aðalendapunktarnir tveir voru hlutfall sjúklinga sem náði ACR 20 svörun eftir 12 vikur og breyting á aðlöguðum heildarmælikvarða (modified Total Sharp Score (mTSS)) eftir 24 vikur. Verkun og öryggi Cimzia hjá sjúklingum með sóraliðagigt með spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu eða áslægan hryggbólgu sjúkdóm sem aðaleinkenni hefur ekki verið greint sérstaklega.

Í kjölfar tvíblindra 24- vikna tímabilsins með samanburði við lyfleysu var 24- vikna tímabil meðferðar með blindum skömmtum og 168- vikna tímabil með opinni meðferð. Hámarkstímalengd rannsóknarinnar var 216 vikur. Allir sjúklingar fengu Cimzia í bæði tímabilinu með blindum skömmtum og eftirfylgnitímabilinu með opinni meðferð. Samtals 264 einstaklingar (64,5%) luku rannsókninni í lok viku 216.

### ACR svörun

Hlutfall ACR 20 svörunar eftir 12 og 24 vikur var tölfræðilega marktækt hærra í hópnum sem fékk meðferð með Cimzia samanbórið við sjúklingana sem fengu lyfleysu ( $p < 0,001$ ). Hlutfall ACR 20 svörunar var klínískt mikilvægt í hópnum sem fengu Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti samanbórið við lyfleysuhópinn í hverri heimsókn út 24 viku (nafngildi  $p \leq 0,001$  í hverri viku). Sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia sýndu einnig marktækar framfarir með tilliti til ACR 50 og 70 svörunarhlutfalls. Eftir 12 og 24 vikur sáust batamerki á öllum breytum varðandi einkenni sem eru dæmigerð fyrir útlæga virkni sóra (t.d. fjölda bólgna liða, fjölda liða með verkjum/eyslum, fingurbólgu (dactylitis) og festumeinum (enthesitis)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Cimzia (nafn-p-gildi  $p < 0,01$ ).

Lykilniðurstöður verkunar í klínísku rannsókninni PsA001 eru sýndar í töflu 11.

**Tafla 11 Lykilniðurstöður í klínísku rannsókninni PsA001 (hlutfall sjúklinga)**

| <b>Svörun</b>                | <b>Lyfleysa</b><br><b>N=136</b> | <b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg</b><br><b>á tveggja vikna fresti</b><br><b>N=138</b> | <b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b><br><b>á fjögurra vikna fresti</b><br><b>N=135</b> |
|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACR 20</b>                |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12                      | 24%                             | 58%**                                                                              | 52%**                                                                                |
| Vika 24                      | 24%                             | 64%**                                                                              | 56%**                                                                                |
| <b>ACR 50</b>                |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12                      | 11%                             | 36%**                                                                              | 33%**                                                                                |
| Vika 24                      | 13%                             | 44%**                                                                              | 40%**                                                                                |
| <b>ACR 70</b>                |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| Vika 12                      | 3%                              | 25%**                                                                              | 13%*                                                                                 |
| Vika 24                      | 4%                              | 28%**                                                                              | 24%**                                                                                |
| <b>Svörun</b>                | <b>Lyfleysa</b><br><b>N=86</b>  | <b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg</b><br><b>á tveggja vikna fresti</b><br><b>N=90</b>  | <b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b><br><b>á fjögurra vikna fresti</b><br><b>N=76</b>  |
| <b>PASI 75<sup>(c)</sup></b> |                                 |                                                                                    |                                                                                      |
| <b>Vika 12</b>               | 14%                             | 47%***                                                                             | 47%***                                                                               |
| <b>Vika 24</b>               | 15%                             | 62%***                                                                             | 61%***                                                                               |
| <b>Vika 48</b>               | N/A                             | 67%                                                                                | 62%                                                                                  |

(a) Cimzia gefið á tveggja vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2 og 4

(b) Cimzia gefið á fjögurra vikna fresti að undangenginni gjöf 400 mg hleðsluskammts í vikum 0, 2 og 4

(c) Hjá sjúklingum með sóra á að minnsta kosti 3% líkamsyfirborðs við upphaf rannsóknar

\* p< 0,01, Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\* p< 0,001, Cimzia samanborið við lyfleysu

\*\*\* p< 0,001 (nafngildi), Cimzia á móti lyfleysu

Niðurstöðunar eru fengnar úr slembiröðuðu þýði. Meðferðarmunur: Cimzia 200 mg-lyfleysa, Cimzia 400 mg-lyfleysa (og samsvarandi 95% CI og p-gildi) eru metin með stöðluðu tvíhliða aðfelldu Wald staðalskekkju prófi. Non-responder Imputation (NRI) er notað um sjúklinga sem hættu meðferð eða ef upplýsingar um sjúkling vantaði.

Á meðal þeirra 273 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti og Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti voru 237 (86,8%) ennþá á þessari meðferð eftir 48 vikur. Af þeim 138 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Cimzia 200 mg á tveggja vikna fresti náðu 92, 68 og 48 með ACR 20/50/70 svörun eftir 48 vikur, talið í sömu röð. Af þeim 135 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Cimzia 400 mg á fjögurra vikna fresti náðu 89, 62 og 41 sjúklingur ACR 20/50/70 svörun, talið í sömu röð.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni hélst svörunarhlutfall fyrir ACR 20, 50 og 70 til loka viku 216. Þetta átti einnig við um aðrar breytur útlægrar virkni (t.d. fjölda bólgna liða, fjölda liða með verkjum/eyslum, fingurbólgu (dactylitis) og festumeinum (enthesitis)).

### *Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í klínísku rannsókninni PsA001 var hömlun á framrás vefjaskemmda metin með myndgreiningu og niðurstöðurnar gefnar til kynna sem breyting frá upphafsgildi samkvæmt aðlöguðum heildarmælikvarða (mTSS) og þáttum hans, úrátustig (Erosion Score (ES)) og mælikvarða á liðbilsminnkun (Joint Space Narrowing score (JSN)) eftir 24 vikur samanborið við upphafsgildi. Heildarmælikvarðinn var aðlagður miðað við sóraliðagigt með því að bæta við fjarliðum fingra. Samkvæmt myndgreiningu eftir 24 vikur hamlaði meðferð með Cimzia framrás sjúkdóms samanborið við lyfleysu, sem metið var eftir breytingu á heildarmælikvarða (meðaltal með aðferð minnstu fervika [ $\pm$  staðalskekkja] skor var 0,28 [ $\pm$ 0,07] í lyfleysuhópnum samanborið við 0,06 [ $\pm$ 0,06] í öllum skammtahópnum Cimzia;  $p=0,007$ ). Hömlun á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu var viðvarandi við meðferð með Cimzia allt að 48. viku í undirhópi sjúklinga sem voru í aukinni hættu á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu (sjúklingar með upphafsskor mTSS > 6). Hömlun á framrás sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu var viðvarandi að viku 216 hjá þeim sjúklingum sem voru áfram í rannsókninni.

### *Líkamleg færni og áhrif á heilsufar*

Í klínísku rannsókninni PsA001 greindu sjúklingar sem fengu meðferð með Cimzia frá marktækum framförum, samanborið við þá sem fengu lyfleysu, með tilliti til líkamlegrar færni, metið með spurningalista sem er mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)), með tilliti til verkja samkvæmt eigin mati sjúklinga á verkjum (PAAP) og þreytu, samkvæmt mælikvarða á þreytu (Fatigue Assessment Scale (FAS)). Sjúklingarnir sem fengu meðferð með Cimzia greindu frá marktækum framförum, samanborið við lyfleysu, með tilliti til heilsutengdra lífsgæða samkvæmt spurningalista um lífsgæði hjá fólki með sóraliðagigt (the psoriatic arthritis QoL (PsAQoL)) og SF-36 PCS könnunar á líkamlegri og andlegri heilsu og afköstum í vinnu og á heimili sem tengdust sóraliðagigt, sem metið var með könnun á vinnuafköstum (Work Productivity Survey). Framfarir í öllum fyrrgreindum niðurstöðum héldust út viku 216.

### *Skellusóri*

Verkun og öryggi Cimzia var metið í tveimur samanburðarrannsóknum á lyfleysu (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og einni samanburðarrannsókn á lyfleysu og með virku lyfi (CIMPACT) hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með miðlungs til alvarleg tilfelli af langvinnum skellusóra í að minnsta kosti 6 mánuði. Sjúklingar voru með sóra-svæði og alvarleikastuðul (PASI) stig  $\geq 12$ , nær yfir  $\geq 10\%$  líkamasyfirborðs (BSA), lækisfræðilegt alþjóðlegt mat (e. Physician Global Assessment-PGA)  $\geq 3$  og þar sem altæk meðferð kom til greina og/eða ljósamedferð og/eða ljósa- og lyfjamedferð. Sjúklingar sem upphaflega svöruðu ekki meðferð með lífefnalyfi (skilgreindir sem þeir sem svöruðu ekki meðferð á fyrstu 12 mánuðum meðferðar) voru undanskildir úr III. stigs rannsóknunum (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Verkun og öryggi Cimzia var metið á móti etanercept í CIMPACT rannsókninni.

Í rannsóknum CIMPASI-1 og CIMPASI-2 voru samansettir aðalendapunktur verkunar það hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75-svörun og fengu lækisfræðilegt alþjóðlegt mat (PGA) sem „horfið“ eða „næstum horfið“ (með að minnsta kosti 2 punkta minnkun frá upphafsgildum) í 16. viku. Í CIMPACT rannsókninni var aðalendapunktur verkunar það hlutfall sjúklinga sem höfðu sóra-svæði og alvarleikastuðul (PASI) 75-svörun í 12. viku. PASI75 og PGA í 16. viku voru lykil aukaendapunktur. PASI 90 í 16. viku var lykil aukaendapunktur í öllum 3 rannsóknum.

CIMPASI-1 og CIMPASI-2 mátu 234 sjúklinga og 227 sjúklinga í þeirri röð. Í báðum rannsóknum var sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (eftir upphafsskammt af Cimzia 400 í viku 0, 2 og 4) eða Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti. Eftir 16. viku héldu sjúklingar sem var slembiraðað á Cimzia og sem náðu PASI 50-svörun áfram að fá Cimzia fram að 48. viku á sama slembiraðaða skammti. Sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað á lyfleysu og náðu PASI 50-svörun en ekki PASI 75-svörun í 16. viku fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (með upphafsskammti af Cimzia 400 mg í viku 16, 18 og 20). Sjúklingar með ófullnægjandi svörun í 16. viku (svöruðu ekki PASI 50) gátu fengið Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti í opinni rannsókn í að hámarki 128 vikur.

Í CIMPACT rannsókninni var lagt mat á 559 sjúklinga. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (eftir upphafsskammt af Cimzia 400 í viku 0, 2 og 4) eða Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti fram að 16. viku eða etanercept 50 mg tvisvar í viku fram að 12. viku. Sjúklingum sem upprunalega var slembiraðað á Cimzia sem náðu PASI75-svörun í 16. viku var aftur slembiraðað á grundvelli upprunalegrar skammtaáætlunar. Sjúklingum sem fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti var endurslembiraðað á Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 400 mg á 4 vikna fresti eða fengu lyfleysu. Sjúklingum sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti var endurslembiraðað á Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu. Sjúklingar voru metnir á sama hátt og í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu til loka 48. viku. Allir sjúklingar sem náðu ekki PASI 75-svörun í 16. viku fóru í útgönguhóp og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti í opinni rannsókn í að hámarki 128 vikur.

Í öllum þremur rannsóknunum var blindaða 48-vikna viðhaldsmeðferðartímabilinu fylgt eftir með 96-vikna opnu meðferðartímabili fyrir sjúklinga sem höfðu sýnt svörun við PASI 50 í 48. viku. Allir þessir sjúklingar, þ.á m. þeir sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, hófu opna tímabilið með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti.

Sjúklingar voru aðallega karlar (64%) og af hvítum kynstofni (94%), meðalaldurinn 45,7 ár (18 til 80 ára); af þeim voru 7,2%  $\geq$  65 ára. Af 850 slembiröðuðum sjúklingum sem fengu lyfleysu eða Cimzia í samanburðarrannsóknunum, höfðu 29% af sjúklingunum ekki áður fengið altæka meðferð með lífeyfni við sóra. 47% höfðu áður fengið ljósameðferð eða ljósa- og lyfjameðferð, og 30% höfðu áður fengið meðferð með lífeyfni við sóra. Af 850 sjúklingum höfðu 14% fengið að minnsta kosti einn TNF-tálma, 13% höfðu fengið IL-17 mótefni, og 5% höfðu fengið IL 12 / 23 mótefni. Átján prósent sjúklinga greindu frá sögu um sóraliðbólgu í upphafi. Meðal PASI skor við upphaf var 20 á bilinu frá 12 til 69. Upphafsgildi PGA mældist frá miðlungs alvarlegu (70%) til alvarlegs (30%). Meðalgildi BSA í upphafi var 25% og mældist frá 10% til 96%.

#### Klínísk svörun í 16. og 48. viku

Lykilniðurstöður CIMPASI-1 og CIMPASI-2 rannsókna eru birtar í töflu 12.

**Tafla 12 Klínísk svörun í rannsóknum CIMPASI-1 og CIMPASI-2 í 16. viku og 48. viku**

|                                                       |          | 16. vika                           |                      | 48. vika             |                      |
|-------------------------------------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| CIMPASI-1                                             |          |                                    |                      |                      |                      |
|                                                       | Lyfleysa | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup> | Cimzia 400 mg<br>Q2W | Cimzia 200 mg<br>Q2W | Cimzia 400 mg<br>Q2W |
|                                                       | N=51     | N=95                               | N=88                 | N=95                 | N=88                 |
| PGA „horfið“<br>eða „næstum<br>horfið“ <sup>(b)</sup> | 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                                             |          |                                    |                      |                      |                      |
|                                                       | Lyfleysa | Cimzia 200 mg<br>Q2W <sup>a)</sup> | Cimzia 400 mg<br>Q2W | Cimzia 200 mg<br>Q2W | Cimzia 400 mg<br>Q2W |
|                                                       | N=49     | N=91                               | N=87                 | N= 91                | N= 87                |
| PGA „horfið“<br>eða „næstum<br>horfið“ <sup>(b)</sup> | 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%                |

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg gefið á 2 vikna fresti eftir 400 mg hleðsluskammts í viku 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5 flokkunarskali. Meðferð náði í „horfið“ (0) og „næstum horfið“ (1) þegar engin merki um sóra voru til staðar eða við eðlilegan til bleikan lit á húðskemmd, engin þykknun á skellum og engin staðbundin hreistrun.

\* Cimzia á móti placebo:  $p < 0,0001$ .

Svörunarhlutfall og p-gildi fyrir PASI og PGA voru metin byggt á lógístískri aðhvarfsgreiningu þar sem gögn sem uppá vantaði voru áætluð með reiknikerfi (multiple imputation) samkvæmt MCMC

aðferðinni. Sjúklingar sem hættu eða drógu þátttöku sína til baka (af því að þeir náðu ekki PASI 50-svörun) voru meðhöndlaðir sem ósvarendur á 48. viku. Niðurstöður eru úr slembiraðaða settinu.

Lykilniðurstöður úr CIMPACT rannsókninni eru birtar í töflu 13.

**Tafla 13 Klínísk svörun í CIMPACT rannsókn í 12. viku og 16. viku**

|                                                        | 12. vika             |                                             |                               |                                  | 16. vika             |                               |                                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                                        | Lyfley<br>sa<br>N=57 | Cimzia 200<br>mg Q2W <sup>a)</sup><br>N=165 | Cimzia 400<br>mg Q2W<br>N=167 | Etanercept 50<br>mg BiW<br>N=170 | Lyfley<br>sa<br>N=57 | Cimzia 200<br>mg Q2W<br>N=165 | Cimzia 400<br>mg<br>Q2W<br>N=167 |
| PASI 75                                                | 5%                   | 61,3%*. <sup>§</sup>                        | 66,7%*. <sup>§§</sup>         | 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<br>hreint<br>eða<br>næstum<br>hreint <sup>b)</sup> | 1,9%                 | 39,8%**                                     | 50,3%*                        | 39,2%                            | 3,4%                 | 48,3%*                        | 58,4%*                           |

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg sem gefið var á 2 vikna fresti á eftir 400 mg skammti í viku 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5 flokkunarskali. Meðferðarangur „horfið“ (0) og „næstum horfið“ (1) þegar engin merki um sóra voru til staðar eða við eðlilegan til bleikan lit á húðskemmd, engin þykkun á skellum og engin staðbundin hreistrun.

\* Cimzia á móti lyfleysu:  $p < 0,0001$ .

<sup>§</sup> Rannsókn á Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti borið saman við etanercept 50 mg tvisvar í viku sýndi að verkun Cimzia var ekki lakari (munur á milli etanercept og Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti var 8,0%, 95% CI -2,9, 18,9, byggt á fyrirfram skilgreindum 10% skekkjumörkum um að vera ekki lakara).

<sup>§§</sup> Cimzia 400 mg á tveggja vikna fresti sýndi yfirburði samanborið við etanercept 50 mg tvisvar í viku ( $p < 0,05$ ).

\*\* Cimzia á móti lyfleysu:  $p < 0,001$ . Svörunarhlutfall og p-gildi byggð byggt á lógístískri aðhvarfsgreiningu.

Gögn sem uppá vantaði voru áætluð með reiknikerfi (multiple imputation) samkvæmt MCMC aðferðinni. Niðurstöður eru úr slembiröðuðu rannsóknunum.

Í öllum 3 rannsóknunum var svörunarhlutfall PASI 75 marktækt hærra fyrir Cimzia samanborið við lyfleysu frá 4. viku.

Báðir skammtar Cimzia sýndu fram á virkni samanborið við lyfleysu burtséð frá aldri, kyni, líkamsþyngd, líkamsþyngdarstuðli (BMI), hversu lengi sóra sjúkdómurinn hafði varað, fyrri meðferðum með altækum meðferðum og fyrri lífefnameðferðum.

#### Viðhald svörunar

Í samþættri greiningu á CIMPASI-1 og CIMPASI-2 hjá sjúklingum sem voru með PASI 75-svörun í 16. viku og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti (N=134 af 175 slembiröðuðum þátttakendum) eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (N=132 af 186 slembiröðuðum þátttakendum), var viðhaldshlutfall svörunar í 48. viku 98,0% og 87,5%, í þeirri röð. Á meðal sjúklinga sem voru PGA hreindir eða næstum hreindir í 16. viku og fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti (N=103 af 175) eða Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti (N=95 af 186), var viðhaldshlutfall svörunar í 48. viku 85,9% og 84,3%, í þeirri röð.

Viðhald svörunar var metið eftir 96 vikur til viðbótar af opinni meðferð (vika 144). Af slembivöldum þátttakendum náðist ekki í 21% við eftirfylgni fyrir viku 144. Skammtur var aukinn í Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti til þess að viðhalda svörun hjá u.þ.b. 27% þátttakenda sem luku rannsókninni og fóru í

opna hluta meðferðarinnar með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti á milli viku 48 og 144. Í greiningu þar sem allir sjúklingar með meðferðarþrest voru taldir til þeirra sem ekki sýna svörun, var viðhald svörunar hjá meðferðarhópnum sem fékk Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti fyrir viðkomandi endapunkt, eftir 96 vikna opna viðbótarmeðferð, 84,5% fyrir PASI 75 hjá þeim sjúklingum sem sýndu svörun við viku 16 og 78,4% fyrir PGA „horfið“ eða „næstum horfið“. Viðhald svörunar hjá meðferðarhópnum sem fékk Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, sem hóf opna tímabilið með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, var 84,7% fyrir PASI 75 hjá þeim sjúklingum sem sýndu svörun við viku 16 og 73,1% fyrir PGA „horfið“ eða „næstum horfið“.

Svörunarhlutföll voru metin byggð á lógístískri aðhvarfsgreiningu þar sem gögn sem uppá vantaði voru áætluð yfir 48 eða 144 vikur með reiknikerfi (multiple imputation) (MCMC aðferðin) ásamt NRI fyrir meðferðir sem virkuðu ekki.

Í CIMPACT rannsókninni hjá þeim sem voru með PASI 75-svörun í 16. viku og sem fengu Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti og var slembiraðað á annaðhvort Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu, var hlutfall þeirra með PASI 75-svörun hærra í 48. viku í Cimzia hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (98,0%, 80,0% og 36,0%, talið í þeirri röð). Á meðal þeirra með PASI 75-svörun í 16. viku sem fengu Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti og var slembiraðað á annaðhvort Cimzia 400 mg á 4 vikna fresti, Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti eða fengu lyfleysu, var hlutfall þeirra með PASI 75-svörun hærra í 48. viku í Cimzia hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (88,6%, 79,5% og 45,5%, talið í þeirri röð). Sama reiknigildi og notað var fyrir þá sem ekki sýndu svörun (non-responder imputation) var notað fyrir gögn sem uppá vantaði.

#### *Lífsgæði / niðurstöður samkvæmt sjúklingum*

Sýnt var fram á tölfraðilega marktækan bata í viku 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) frá grunnigildi samanborið við lyfleysu í DLQI (Dermatology Life Quality Index) skori. Meðal DLQI lækkun (bati) frá grunnigildi var á bilinu -8,9 til -11,1 með Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, frá -9,6 til -10,0 með Cimzia á 2 vikna fresti á móti -2,9 til -3,3 fyrir lyfleysu í viku 16.

Auk þess, í 16. viku, var Cimzia meðferð tengd við hærra hlutfall sjúklinga sem náðu DLQI marki 0 eða 1 (Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti, 45,5% og 50,6%, talið í þeirri röð; Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, 47,4% og 46,2%, talið í þeirri röð, á móti lyfleysu, 5,9% og 8,2%, talið í þeirri röð).

Bati með tilliti til DLQI skors var viðvarandi eða lækkaði lítillega út viku 144.

Sjúklingar sem fengu Cimzia tilkynntu um meiri bata en þeir sem fengu lyfleysu á Hospital Anxiety and Depression Scale kvarðanum (HADS)-D.

#### Ónæmismyndun

Upplýsingarnar hér fyrir neðan endurspeglar það hlutfall sjúklinga sem álitnir voru mótefnajákvæðir fyrir certolizumabi pegoli samkvæmt niðurstöðum ELISA-prófs og síðar með næmari aðferð og eru niðurstöðurnar verulega háðar næmi og sértæki rannsóknaraðferðarinnar. Tíðni jákvæðra niðurstaðna mótefnaprófs (þ.m.t. hlutleysandi mótefna) er verulega háð ýmsum þáttum, þ.m.t. næmi og sértæki prófsins, aðferðafræði prófsins, meðhöndlun sýna, tímasetningu sýnatöku, samhliða lyfjanotkun og undirliggjandi sjúkdómi. Af þessum ástæðum getur samanburður á tíðni mótefna gegn certolizumabi pegoli í rannsóknunum sem lýst er hér fyrir neðan og tíðni mótefna í öðrum rannsóknum eða gegn öðrum lyfjum verið misvísandi.

#### Iktsýki

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á iktsýki var heildarhlutfall sjúklinga sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti, 9,6%. U.þ.b. einn þriðji af þeim sjúklingum sem voru mótefnajákvæðir var með mótefni með hlutleysandi virkni *in vitro*. Minni tíðni mótefnamyndunar var hjá sjúklingum sem samhliða voru meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum við grunnlínu en hjá þeim sem ekki notuðu ónæmisbælandi lyf. Mótefnamyndun tengdist minnkaðri plasmabætti lyfsins og hjá sumum sjúklingum minni verkun.

Í 2 langtíma (útsetning í allt að 5 ár) opnum rannsóknum var heildarhlutfall sjúklinga sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti 13% (8,4% af heildarfjölda sjúklinga hafði skammvinna myndun mótefna og 4,7% til viðbótar hafði varanlega myndun mótefna gegn Cimzia). Áætlað var að heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með varanlega minnkun á plasmabéttni lyfs væri 9,1%. Svipað og í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var jákvæð mótefnamyndun tengd minnkaðri verkun hjá sumum sjúklingum.

Líkan fyrir lyfhrif sem er byggt á niðurstöðum úr III. stigs rannsóknum spáir fyrir um að u.þ.b. 15% sjúklinganna þrói mótefni á 6 mánuðum á ráðlagðri meðferðaráætlun (200 mg á tveggja vikna fresti eftir hleðsluskammt) án samhliða meðferðar með metótrexati. Þessi fjöldi minnkar með auknum skömmtum af samhliða metótrexatmeðferð. Þessar niðurstöður eru nokkuð samhljóma þeim upplýsingum sem komið hafa fram.

#### Sóraliðagigt

Heildarhlutfall sjúklinga, sem mældist með mótefni gegn Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti fram að 24. viku, var 11,7% í III. stigs samanburðarránnsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með sóraliðagigt. Mótefnamyndun tengdist minnkaðri plasmabéttni lyfsins.

Yfir allt tímabil rannsóknarinnar (allt að 4 ár útsetningar) var heildarhlutfall sjúklinga með mótefni við Cimzia, sem voru greinanleg í a.m.k. eitt skipti, 17,3% (8,7% voru með skammvinna myndun og 8,7% til viðbótar voru með viðvarandi myndun mótefna við Cimzia). Heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með viðvarandi lækkun þéttni lyfs í plasma var metið 11,5%.

#### Skellusóri

Í III. stigs samanburðarránnsókninni með lyfleysu og virkt lyf á stigi III, var hlutfall sjúklinga sem voru með jákvæða mótefnasvörun við Cimzia í að minnsta kosti eitt skipti meðan á meðferðinni stóð fram að 48. viku voru 8,3% (22/265) og 19,2% (54/281) fyrir Cimzia 400 mg á 2 vikna fresti og Cimzia 200 mg á 2 vikna fresti, talið í þeirri röð. Í CIMPASI-1 og CIMPASI-2 voru sextíu sjúklingar með jákvæða mótefnasvörun. Hjá 27 af þessum sjúklingum var hægt að meta óvirkjuð mótefni og voru þeir voru með jákvæða svörun. Fyrstu tilvik jákvæðrar mótefnasvörunar á opna rannsóknartímabilinu komu fram hjá 2,8% (19/668) sjúklinga. Jákvæð mótefnasvörun var tengd við lækkun lyfja í blóðvökva og í sumum sjúklingum með minnkaðri virkni.

#### Áslægur hryggbólusjúkdómur

##### AS001

Heildarhlutfall sjúklinga sem voru með mótefni gegn Cimzia, sem voru greinanleg í að minnsta kosti eitt skipti fram að 24. viku var 4,4% í III. stigs AS001 samanburðarránnsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm (undirhópunum hryggikt og áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga samkvæmt myndgreiningu). Mótefnamyndun tengdist lækkaðri plasmabéttni lyfsins.

Yfir allt tímabil rannsóknarinnar (allt að 192 vikur) var heildarhlutfall sjúklinga með mótefni við Cimzia, sem voru greinanleg í a.m.k. eitt skipti, 9,6% (4,8% voru með tímabundna myndun og 4,8% til viðbótar voru með viðvarandi myndun mótefna gegn Cimzia). Heildarhlutfall sjúklinga sem voru mótefnajákvæðir með viðvarandi lækkun á þéttni lyfs í plasma var áætlað 6,8%.

##### AS0006 og C-OPTIMISE

Næmara og lyfjaþolnara próf sem notað var í fyrsta skipti í AS0006 rannsókninni (og síðar einnig í C-OPTIMISE rannsókninni) leiddi til stærra hlutfalls sýna sem höfðu mælanleg mótefni gegn Cimzia og þar með hærri tíðni sjúklinga sem flokkaðir voru sem mótefnajákvæðir.

Í AS0006 var heildartíðni sjúklinga sem voru jákvæðir m.t.t. mótefna gegn Cimzia 97% (248/255 sjúklingum) eftir allt að 52- vikna meðferð. Aðeins hæstu títrar tengdust lækkun á plasmabéttni Cimzia, hins vegar sáust engin áhrif á virkni. Svipaðar niðurstöður m.t.t. mótefna gegn Cimzia sáust í C-OPTIMISE. Niðurstöður úr C-OPTIMISE sýndu einnig að minnkun á Cimzia skammtinum í 200 mg á fjögurra vikna fresti breytti ekki niðurstöðum varðandi ónæmismyndun.

Um 22% (54/248) sjúklinga í AS0006 sem voru með mótefni gegn Cimzia á hvaða tíma sem er voru með mótefni sem voru flokkuð sem hlutleysandi. Staða hlutleysandi mótefna var ekki metin í C-OPTIMISE rannsókninni.

## 5.2 Lyfjahvörf

Plasmaþéttni certolizumabs pegols var almennt skammtaháð. Lyfjahvörf hjá sjúklingum með iktsýki og sóra voru sambærileg lyfjahvörfum hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum.

### Frásög

Eftir gjöf undir húð náðist hámarksþéttni certolizumabs pegols í plasma á 54 til 171 klst. eftir inndælingu. Aðgengi (F) certolizumabs pegols er u.þ.b. 80% (á bilinu 76% til 88%) eftir gjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál (V/F) var áætlað 8,01 l í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki og á 4,71 l í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skellusóra.

### Umbrot og brotthvarf

Pegýling, samgilt tengi PEG pólýmera við peptíð, seinkar brotthvarfi þessara eininga úr blóðrásinni á ýmsan hátt, dregur m.a. úr úthreinsun um nýru, próteinsundrun og ónæmismyndun. Samkvæmt því er certolizumab pegól Fab mótefnahluti, samtengdur polýetýlen glýkóli í þeim tilgangi að lengja lokahelmingunartíma Fab mótefnishlutans til jafns við gildi heils mótefnis. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) var u.þ.b. 14 dagar fyrir alla skammta sem prófaðir voru.

Úthreinsun eftir gjöf undir húð var áætluð 21,0 ml/klst. í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki; einstaklingsbundinn mismunur var 30,8% (CV) og mismunur milli skipta hjá hverjum einstaklingi var 22,0%. Þegar það var metið samkvæmt fyrra ELISA-prófi, varð u.þ.b. þreföld aukning á úthreinsun þegar mótefni gegn certolizumabi pegoli voru til staðar. Samanborið við 70 kg einstakling er úthreinsunin 29% minni hjá einstökum sjúklingum með virka iktsýki sem eru 40 kg og 38% meiri hjá einstökum sjúklingum með virka iktsýki sem eru 120 kg. Úthreinsunin eftir gjöf undir húð í sjúklingum með sóra var 14 ml/h með 22,2% (CV) breytileika á milli sjúklinga.

Fab mótefnahlutinn er samsettur úr próteinhlutum og gert er ráð fyrir að hann brotni niður í peptíð og amínósýrur með próteinleysingu. Sundruðu polýetýlen glýkól-hlutarnir hverfa fljótt úr plasma og útskiljast í óþekktu magni um nýru.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf certolizumabs pegols eða polýetýlen glýkól-hluta þess. Hins vegar komu ekki fram nein áhrif á úthreinsun kreatínins í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem grundvallaðist á rannsóknum á sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með ákveðnum skömmtum fyrir fólk með í meðallagi eða mikið skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf polýetýlen glýkól-hluta certolizumabs pegols eru álitin vera háð nýrnastarfsemi, en hafa ekki verið metin hjá fólki með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar klínískar rannsóknir til að meta áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf certolizumabs pegols.

### *Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar klínískar rannsóknir á öldruðum sjúklingum. Ekki hafa komið í ljós aldurstengd áhrif á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki, en í þeim hópi voru 78 þátttakendur (13,2% af heildarþýðinu) 65 ára eða eldri og elsti þátttakandinn var 83 ára. Engin breyting háð aldri sást í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra.

### *Meðganga*

Í klínískri rannsókn fékk 21 kona viðhaldsskammt af Cimzia með 200 mg eða 400 mg á 2 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti meðan á meðgöngu stóð og í að minnsta kosti 13 vikur eftir fæðingu (sjá kafla 4.6).

Samkvæmt líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var miðgildi altækrar útsetningar fyrir Cimzia í rannsókuðum skammtaáætlunum metið sem 22% (AUC) og 36% (C<sub>min</sub>) lægra meðan á meðgöngu stóð (lækkunin var mest á síðasta þriðjungi meðgöngu) en eftir fæðingu eða hjá þeim sjúklingum sem ekki voru þungaðir.

Þó að þéttni certolizumab pegols í plasma sé minni á meðgöngu en eftir fæðingu var hún samt sem áður á sama þéttibili og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru þungaðir, með sóra, axSpA og liðagigt.

### Kyn

Kyn hafði engin áhrif á lyfjahvörf certolizumabs pegols. Þar sem úthreinsun minnkar með minnkandi líkamsþyngd, ættu konur almennt að verða fyrir meiri almennri útsetningu fyrir certolizumabi pegoli.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Á grundvelli gagna úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru tengsl milli útsetningar og svörunar hjá rannsóknarþýðinu staðfest, með tilliti til meðalplasmaþéttni certolizumab pegol og verkunar milli lyfjagjafa (C<sub>avg</sub>) (skilgreining á ACR 20 svörun).

Dæmigerð (C<sub>avg</sub>) sem leiðir til helmings af hámarksöguleika á ACR 20 (EC<sub>50</sub>) var 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Að sama skapi var, á grundvelli III. stigs klínískra rannsókna hjá sjúklingum með sóra, hlutfall útsetningar á móti svörun staðfest með blóðvökvaþéttni á certolizumab pegol á móti PASI með EC90 í 11,1 µg/ml.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Grundvallarrannsóknir á öryggi, aðrar en klínískar, voru gerðar á cynomolgus öpum. Við vefjameinafræðilegar rannsóknir á rottum og öpum kom í ljós blöðrumyndun í frumum, aðallega í átfrumum, í fjölda líffæra (eitlum, á stungustað, milta, nýrnahettu, legi, leghálsi, æðaflækju í heila og í þekjufrumum æðaflækjunnar). Sennilegt er að þetta orsakist af upptöku frumna á polyétýlen glýkól-helmungi. *In vitro* rannsóknir á starfshæfni átfrumna með blöðrumyndun benti til að þess að starfsemin væri óskert á öllum sviðum sem prófuð voru. Rannsóknir á rottum bentu til > 90% brotthvarfs polyétýlen glýkóls þremur mánuðum eftir gjöf staks skammts, með þvagi, sem var aðalútskilnaðarleiðin.

Certolizumab pegol víxlverkar ekki við nagdýra TNF. Þess vegna hafa rannsóknir á eiturvekunum á æxlun verið gerðar með ósamgena hvarfefni sem þekkti rottu TNF. Hugsanlega er gildi þessara upplýsinga takmarkað með tilliti til áhættu fyrir menn. Engin áhrif sáust á heilsufar móðurdýrs eða á frjósemi kvendýra, fósturvísi-fóstur og á æxlun um og eftir got hjá rottum, þegar notað var nagdýra mótefni gegn rottu TNF-α PEGylated Fab (cTN3 PF), eftir langvarandi TNF-α bælingu. Hjá karlrottum sást minnkaður hreyfanleiki sæðisfrumna og tilhneiging til minnkaðs sæðisfrumnafjölda.

Rannsóknir á dreifingu hafa sýnt fram á að hverfandi magn cTN3 PF berst í blóðrás fósturs um fylgju og nýfæddra afkvæma með móðurmjólk. Certolizumab pegol binst ekki Fc-viðtaka í ungbörnum (FcRn). Upplýsingar úr *ex vivo* rannsókn með mannalíkani af lokuðu hringrásarkerfi yfir fylgju bendir til lítils eða hverfandi flutnings yfir í fósturhólf. Auk þess hafa tilraunir með gegnfrumun (transcytosis) fyrir tilstilli FcRn í frumum eftir genaflutning (transfected) með FcRn úr mönnum sýnt óverulegan flutning (sjá kafla 4.6).

Engin stökkbreytandi eða sundrandi áhrif sáust í forklinískum rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með certolizumab pegoli.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumasetat  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.  
Sjá einnig kafla 6.4 varðandi geymsluþol við stofuhita að hámarki 25°C.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2° – 8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Rörlykju fyrir skammtara má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi. Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** rörlykjunni fyrir skammtarann.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Eins ml rörlykja fyrir skammtara inniheldur áfyllta sprautu (teg. I gler) með tappa (brómóbútýl gúmmi). Áfyllta sprautan inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli. Nálarhlífin er úr stýrenbútadíen gúmmi sem inniheldur afleiðuefni úr náttúrulegu latex gúmmi (sjá kafla 4.4).

Pakkning með 2 rörlykjum fyrir skammtara og tveimur sprittþurrkum.  
Fjölpakkning með 6 (3 pakkningar með 2) rörlykjum fyrir skammtara og 6 (3 pakkningar með 2) sprittþurrkum.  
Fjölpakkning með 10 (5 pakkningar með 2) rörlykjum fyrir skammtara og 10 (5 pakkningar með 2) sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ítarlegar leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf Cimzia í rörlykju fyrir skammtara er að finna í fylgiseðlinum og notendahandbókinni sem fylgir ava rafvélræna búnaðnum til inndælingar. Lyfið er einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

UCB Farchim SA  
Zone Industrielle de Planchy d'Avau  
Chemin de Croix Blanche 10  
CH-1630 Bulle  
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgía

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafinn skal tryggja fyrir markaðssetningu að allir læknar sem von er á að ávísi/noti Cimzia fái upplýsingabækling um Cimzia sem inniheldur eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Áminningarkort fyrir sjúklinga

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja (fyrir pakkningar með 2 áfylltum sprautum og 2 sprittþurrkum)****1. HEITI LYFS**

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

**2. VIRK(T) EFNI**

Ein áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
2 einnota áfylltar sprautur  
2 sprittþurrkur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**Fjölpakkning með 6 (3 pakkningar með 2 áfylltum sprautum og 2 sprittþurrkum)  
(með Blue box)**

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Fjölpakkning: 6 (3 x 2) einnota áfylltar sprautur og 6 (3 x 2) sprittþurrkur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**Fjölpakkning með 10 (5 pakkningar með 2 áfylltum sprautum og 2 sprittþurrkum)  
(með Blue box)**

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Fjölpakkning: 10 (5 x 2) einnota áfylltar sprautur og 10 (5 x 2) sprittþurrkur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki sem einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

**Innri askja hluti af fjölpakkningu með 6 (2 áfylltum sprautum og 2 sprittþurrkum) (án blue box)**

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
2 einnota áfylltar sprautur  
2 sprittþurrkur  
Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Innri askja hluti af fjölpakkningu með 10 (fyrir 2 áfylltur sprautur og 2 sprittþurrkur) (án blue box)

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
2 einnota áfylltar sprautur  
2 sprittþurrkur  
Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja (fyrir pakkningar með 2 áfylltum sprautum með nálarvörn og 2 sprittþurrkum)****1. HEITI LYFS**

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

**2. VIRK(T) EFNI**

Ein áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
2 einnota áfylltar sprautur með nálarvörn  
2 sprittþurrkur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Einungis fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
TEXTI AFTAN Á BAKKA**

**1. HEITI LYFS**

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
certolizumab pegol

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja (fyrir pakkningar með 2 áfylltum lyfjapennum og 2 sprittþurrkum)****1. HEITI LYFS**

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
certolizumab pegol

**2. VIRK(T) EFNI**

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (AutoClicks)  
2 einnota AutoClicks áfylltir lyfjapennar  
2 sprittþurrkur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fjölpakkningar með 6 (3 pakkningar með 2 áfylltum lyfjapennum og 2 sprittþurrkum) (með Blue box)

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfyllum lyfjapenna (AutoClicks)  
Fjölpakkning: 6 (3 x 2) einnota AutoClicks áfylltir lyfjapennar og 6 (3 x 2) sprittþurrkur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fjölpakkningar með 10 (5 pakkningar með 2 áfylltum lyfjapennum og 2 sprittþurrkum) (með Blue box)

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfyllum lyfjapenna (AutoClicks)  
Fjölpakkning: 10 (5 x 2) einnota AutoClicks áfylltir lyfjapennar og 10 (5 x 2) sprittþurrkur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

**Innri askja hluti af fjölpakkningu með 6 (2 áfylltum lyfjapennum og 2 sprittþurrkum) (án blue box)**

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (AutoClicks)  
2 einnota AutoClick áfylltir lyfjapennar  
2 sprittþurrkur  
Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussel

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

Innri askja hluti af fjölpakkningu með 10 (2 áfylltum lyfjapennum og 2 sprittþurrkum) (án blue box)

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (AutoClicks)  
2 einnota AutoClick áfylltir lyfjapennar  
2 sprittþurrkur  
Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussel

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja (fyrir pakkningar með 2 rörlykjum fyrir skammtara og 2 sprittþurrkum)****1. HEITI LYFS**

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
certolizumab pegol

**2. VIRK(T) EFNI**

Ein rörlykju fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
2 einnota rörlykjur fyrir skammtara  
2 sprittþurrkur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/008

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fjölpakkningar með 6 (3 pakkningar með 2 rörlykjum fyrir skammtara og 2 sprittþurrkum) (með blue box)

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein rörlykja fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
Fjölpakkning: 6 (3 x 2) einnota rörlykjur fyrir skammtara og 6 (3 x 2) sprittþurrkur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fjölpakkningar með 10 (5 pakkningar með 2 rörlykjum fyrir skammtara og 2 sprittþurrkum) (með Blue box)

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein rörlykja fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
Fjölpakkning: 10 (5 x 2) einnota rörlykjur fyrir skammtara og 10 (5 x 2) sprittþurrkur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvílagt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

**Innri askja hluti af fjölpakkningu með 6 (fyrir 2 rörlykjur fyrir skammtara og 2 sprittþurrkur) (án Blue box)**

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein rörlykja fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
2 einnota rörlykjur fyrir skammtara  
2 sprittþurrkur  
Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussel

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

**Innri askja hluti af fjölpakkningu með 10 (fyrir 2 rörlykjur fyrir skammtara og 2 sprittþurrkur) (án Blue box)**

### 1. HEITI LYFS

Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
certolizumab pegol

### 2. VIRK(T) EFNI

Ein rörlykja fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumab pegoli í einum ml.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara  
2 einnota rörlykjur fyrir skammtara  
2 sprittþurrkur  
Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussel

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/544/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cimzia 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á SPRAUTU/LYFJAPENNA/RÖRLYKJU FYRIR SKAMMTARA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Cimzia 200 mg stungulyf  
certolizumab pegol  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu certolizumab pegol

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cimzia
3. Hvernig nota á Cimzia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cimzia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort fyrir sjúklinga með mikilvægum upplýsingum sem nauðsynlegt er að þú sért meðvituð/meðvitaður um áður en þér er gefið Cimzia og meðan á meðferð með Cimzia stendur. Hafðu áminningarkortið fyrir sjúklinga ávallt á þér.

#### 1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað

Cimzia inniheldur virka efnið certolizumab pegol, sem er manna mótefnishluti. Mótefni eru prótein sem sértækt bera kennsl á og bindast öðrum próteinum. Cimzia binst við sérstakt prótein sem kallast TNF- $\alpha$ . Þannig hemur Cimzia TNF- $\alpha$  og dregur úr bólgujúkdómum, svo sem iktsýki, áslægum hryggbólgujúkdómi, sóraliðagigt og sóra. Lyf sem bindast TNF- $\alpha$  eru einnig kölluð TNF-tálmar.

Cimzia er notað hjá fullorðnum við eftirfarandi bólgujúkdómum:

- **iktsýki**
- **áslægur hryggbólgujúkdómur** (þar með talin hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu)
- **sóraliðagigt**
- **skellusóri**

#### Iktsýki

Cimzia er notað við iktsýki. Iktsýki er bólgujúkdómur í liðum. Ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega iktsýki getur verið að þú fái fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati við iktsýki. Nota má Cimzia eitt sér ef læknirinn álítur að metótrexat eigi ekki við.

Einnig getur Cimzia í samsettri meðferð með metótrexati verið notað við alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki þótt metótrexat eða önnur lyf hafi ekki verið notuð áður.

Cimzia sem þú tekur ásamt metótrexati er notað til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins
- hægja á skemmdum í brjóski og beinum af völdum sjúkdómsins
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

**Hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án greiningar á hryggikt með myndgreiningu**  
Cimzia er notað við alvarlegri virkri hryggikt og hryggbólusjúkdómi án greiningar á hryggikt með myndgreiningu (stundum kallað hryggbólusjúkdómur án myndgreiningar). Þessir sjúkdómar eru bólusjúkdómar í hrygg. Ef þú ert með hryggikt eða hryggbólusjúkdóm án myndgreiningar færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

### Sóraliðagigt

Cimzia er notað við virkri sóraliðagigt. Sóraliðagigt er bólusjúkdómur í liðum yfirleitt ásamt sóra (psoriasis). Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins,
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

Nota má Cimzia eitt sér ef lækinn álitur að metótrexat eigi ekki við.

### Skellusóri

Cimzia er notað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum skellusóra. Skellusóri er bólusjúkdómur í húð sem getur einnig haft áhrif á hársvörð og neglur.

Cimzia er notað til að draga úr húðbólgu og öðrum einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Cimzia

### EKKI má nota Cimzia

- ef um er að ræða **OFNÆMI** fyrir certolizumabi pegoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu, þ.m.t. virka **BERKLA**.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega **HJARTABILUN**. Segðu læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig skaltu segja læknum frá því áður en meðferð með Cimzia hefst:

#### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð **OFNÆMISVIÐBRÖGÐ** eins og þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi öndun, sundl, bólgu eða útbrot, skaltu hætta að nota Cimzia og hafa **TAFARLAUST** samband við lækinn. Sum þessara viðbragða gætu komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisviðbrögð fyrir latexi.

#### Sýkingar

- Ef þú hefur fengið **ENDURTEKNAR SÝKINGAR EÐA TÆKIFÆRISSÝKINGAR** eða einhverja aðra sjúkdóma sem auka sýkingarhættu (t.d. meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, sem eru lyf sem gætu dregið úr hæfni líkamans til að verjast sýkingum).
- Ef þú ert með sýkingu eða ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Þér gæti verið hættara við sýkingum meðan þú ert á Cimzia meðferð, m.a. alvarlegum sýkingum eða í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegum sýkingum.
- Greint hefur verið frá **BERKLA** tilvikum hjá sjúklingum á Cimzia-meðferð. Læknirinn skoðar þig m.t.t. vísbindinga eða einkenna um berkla áður en meðferð með Cimzia hefst. Það felst í ítarlegri skráningu á heilsufarssögu þinni, röntgenmyndatöku af lungum og túberkúlínprófi (berklahúðpróf). Framkvæmd þessara rannsókna á að skrá á áminningarkortið fyrir sjúklinga. Ef þú greinist með dulda berkla (óvirkir) gætir þú þurft viðeigandi lyfjameðferð við berklum áður en Cimzia meðferð hefst. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta berklar þróast meðan á meðferð með Cimzia stendur, jafnvel þótt þú hafir verið í fyrirbyggjandi meðferð við berklum. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur

hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan eða eftir að meðferð með Cimzia lýkur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

- Ef þú ert í hættu á að smitast, ert smitberi, eða ert með virka **LIFRARBÓLGU-B VEIRUSÝKINGU**, Cimzia gæti aukið hættu á endurvirkjun lifrabólgu B hjá þeim sem bera veiruna. Ef þetta gerist skaltu hætta notkun Cimzia. Læknirinn á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin.

#### *Hjartabilun*

- Ef þú ert með væga **HJARTABILUN** og ert í meðferð með Cimzia þarf læknirinn að fylgjast grannt með umfangi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm. Ef þú færð ný eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Krabbamein*

- Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **KRABBAMEINS** hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia eða öðrum TNF-tálum. Hugsanlegt er að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, á að fá krabbameinstegund sem leggst á eitlakerfið og nefnist eitlakrabbamein. Ef þú notar Cimzia geta líkurnar á að þú fái eitlakrabbamein eða annað krabbamein aukist. Auk þess hefur í sjaldgæfum tilvikum verið greint frá húðkrabbameini, sem voru ekki sortuæxli, hjá sjúklingum sem nota Cimzia. Ef ný sár myndast á húð meðan á Cimzia meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem voru fyrir á húð breytast, skaltu hafa samband við lækinn.
- Greint hefur frá krabbameinstilvikum, þ.m.t. sjaldgæfum tegundum krabbameina hjá börnum og unglingum sem nota TNF-tálma, sem hafa stundum leitt hafa til dauða (sjá fyrir neðan „Börn og unglingar“).

#### *Aðrir sjúkdómar*

- Sjúklingar með langvinna lungnateppu eða þeir sem reykja mikið og eru á Cimzia meðferð geta verið í aukinni krabbameinshættu. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-tálma henti þér.
- Ef þú ert með taugasjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) metur læknirinn hvort þú eigir að nota Cimzia.
- Hjá sumum sjúklingum getur líkaminn hætt að framleiða nægjanlega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef blóðfrumnafæð gengur ekki til baka, þú færð auðveldlega marbletti eða blæðingar eða ef þú ert áberandi föll/-ur, skaltu tafarlaust hringja í lækni. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.
- Einkenni sjúkdóms sem kallast rauðir úlfar (t.d. þrálát útbrot, hiti, liðverkir og þreyta) geta komið fram, en það er sjaldgæft. Ef þú færð þessi einkenni skaltu hafa samband við lækinn. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Bólusetningar*

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega verið bóluset/-ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni. Þú mátt ekki fá ákveðin (lifandi) bóluefni meðan þú notar Cimzia.
- Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum. Ef þú fékkst Cimzia á meðan þú varst þunguð getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá slíkar sýkingar í allt að fimm mánuði eftir síðasta skammt sem þú fékkst á meðgöngu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt ætti að fá einhverjar bólusetningar.

#### *Skurð- eða tannaðgerðir*

- Segðu læknum frá því ef einhvers konar skurðaðgerð eða tannaðgerð er fyrirhuguð. Segðu skurðlæknum eða tannlæknum sem framkvæmir aðgerðina að þú sért á meðferð með Cimzia og sýndu honum áminningarkortið þitt fyrir sjúklinga.

## Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Cimzia

Þú ættir **EKKI** að nota Cimzia ef þú notar eftirfarandi lyf sem notuð eru við iktsýki:

- anakinra
- abatacept.

Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu spyrja lækinn.

Cimzia má nota með:

- metótrexati
- barksterum eða
- verkjalyfjum, þ.m.t. bólgueyðandi gigtarlyfjum (einnig kölluð NSAIDs).

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er greinilega nauðsynlegt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu ræða við lækinn um notkun viðeigandi getnaðarvarna á meðan þú færð meðferð með Cimzia. Hjá konum þar sem þungun er fyrirhuguð má íhuga notkun getnaðarvarna í 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammtinn.

Ef þú fékkst Cimzia á meðgöngu gæti barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína áður en barnið fær einhver bóluefni (fyrir frekari upplýsingar sjá kaflann um bólusetningar).

Nota má Cimzia við brjóstagjöf.

## Akstur og notkun véla

Cimzia getur haft minni háttar áhrif á getu til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. tilfinning um að umhverfið snúist, þokusýn og þreyta) getur komið fram eftir notkun Cimzia.

## Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af natríum (23 mg) á hver 400 mg, þ.e. er nánast „natríumlaust“.

## 3. Hvernig nota á Cimzia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Iktsýki

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með iktsýki er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku. Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að lækinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef lækinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### **Áslægur hryggbólgujúkdómur**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með áslægan hryggbólgujúkdóm er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með viðhaldsskammti sem er 200 mg aðra hverja viku (frá viku 6) eða 400 mg fjórðu hverja viku (frá viku 8), samkvæmt fyrir mælum læknisins. Ef þú hefur verið á meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár og sýnir svörun við lyfinu, gæti læknirinn ávísað minnkuðum viðhaldsskammti sem nemur 200 mg fjórðu hverja viku.

### **Sóraliðagigt**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með sóraliðagigt er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku. Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að læknirinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef læknirinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### **Skellusóri**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með skellusóra er 400 mg á 2 vikna fresti sem er gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er síðan fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti á 2 vikna fresti eða 400 mg á 2 vikna fresti samkvæmt fyrir mælum læknisins.

### **Hvernig Cimzia er gefið**

Cimzia er venjulega gefið af sérfræðilækni eða heilbrigðisstarfsmanni. Þér verður gefið Cimzia í einni (200 mg skammtur) eða tveimur (400 mg skammtur) inndælingum undir húð (til notkunar undir húð, skammstöfun: s.c.). Það er venjulega gefið með inndælingu undir húð á læri eða kvið. Hins vegar skal ekki sprauta í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða hörð.

### **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga sem sprauta sig sjálfir með Cimzia**

Eftir að þú hefur fengið viðeigandi þjálfun er hugsanlegt að læknirinn leyfi þér sjálfri/sjálfum að sprauta þig. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar í lok þessa fylgiseðils um hvernig á að sprauta Cimzia.

Ef læknirinn hefur heimilað að þú sprautir þig sjálf/ur, skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú hefst handa við að sprauta þig:

- eftir 12 vikur ef þú ert með iktsýki, áslægan hryggbólgujúkdóm eða sóraliðbólgu, eða
- eftir 16 vikur ef þú ert með skellusóra.

Þetta er til þess að læknirinn geti metið hvort Cimzia henti þér eða hvort íhuga þurfi aðra meðferð.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef læknirinn gaf þér leyfi til að sprauta þig sjálf/-ur og þú hefur í ógáti sprautað þig oftar en mælt var fyrir um, skaltu segja lækni um frá því eins fljótt og mögulegt er. Hafðu ávallt áminningarkortið fyrir sjúklinga og ytri öskju Cimzia þakningarinnar meðferðis, jafnvel þótt hún sé tóm.

### **Ef gleymist að nota Cimzia**

Ef læknirinn hefur gefið þér leyfi til að sprauta þig sjálfa/-n og þú hefur gleymt að sprauta þig, skaltu sprauta þig með næsta Cimzia skammti um leið og þú manst eftir því. Talaðu síðan við lækinn og sprautaðu þig með næsta skammti samkvæmt fyrir mælum.

### **Ef hætt er að nota Cimzia**

Ekki hætta að nota Cimzia án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn **TAFARLAUST** vita ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- svæsin útbrot, ofsakláða eða önnur merki um ofnæmisviðbrögð (ofsakláði)
- bólgu í andliti, á höndum og fótum (ofsabjúgur)
- öndunarerfiðleika, kyngingarerfiðleika (orsakir fyrir þessum einkennum eru mismunandi)
- mæði við áreynslu eða þegar þú leggst útaf, bjúg á fótum (hjartabilun)
- einkennum sem benda til að blóðmynd hafi raskast, t.d. viðvarandi hita, mar, blæðingar eða fölva (blóðfrumnafæð, blóðleysi, fáar blóðflögur, fáar hvítar blóðfrumur).
- alvarleg húðútbrot. Þau geta komið fram sem rauðleitir dílar sem líkjast skotskífu eða kringlóttir flekkir á búknum, oft með blöðrum í miðjunni, flögnun húðar, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessu geta fylgt hiti og flenslulík einkennum (Stevens-Johnson heilkenni)

Láttu lækinn vita **EINS FLJÓTT OG AUÐIÐ ER** ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- einkennum sýkingar eins og hita, slappleika, sár, tannvandamál, sviða við þvaglát
- slappleika eða þreytu
- hósta
- náladofa
- dofa
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúlu/hnúð eða opið sár sem ekki grær.

Ofangreind einkennum geta orsakast af einhverjum neðangreindra aukaverkana sem sést hafa við notkun Cimzia:

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):**

- bakteríusýking hvar sem er (graftarmyndun)
- veirusýkingar (þ.m.t. áblástur, ristill og influensa)
- hiti
- hár blóðþrýstingur
- útbrot eða kláði
- höfuðverkir (m.a. mígreni)
- röskun á snertiskyni eins og dofi, náladofi, sviði
- slappleiki og almenn vanlíðan
- verkir
- röskun á blóðmynd
- lifrarsjúkdómar
- viðbrögð á stungustað
- ógleði

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):**

- ofnæmi, m.a. ofnæmisbólga í nefi og ofnæmisviðbrögð við lyfinu (þ.m.t. bráðafnæmislost)
- mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef
- krabbamein í blóði og eitlum eins og eitlkrabbamein og hvítblæði
- krabbameinsæxli
- húðkrabbamein, sár sem eru undanfari krabbameins
- góðkynja æxli (ekki krabbamein) og blöðrur (þ.m.t. í húð)
- hjartasjúkdómar, m.a. slappur hjartavöðvi, hjartabilun, m.a. hjartaáfall, óþægindi eða þyngsli fyrir brjósti, hjartsláttartruflun, m.a. hjartsláttaróregla
- bjúgur (bólga í andliti eða á fótleggjum)
- rauðir úlfar (ónæmissjúkdómur/sjúkdómur í stoðvef) (liðverkir, útbrot, ljósnæmi og hiti)
- bólga í blóðæðum
- sýklasótt (alvarlegar sýkingar sem geta leitt til líffærabilunar, losts og dauða)
- berklasýking

- sveppasýkingar (koma fram þegar geta til að verjast sýkingum minnkar)
- öndunarfærasjúkdómar og bólga (m.a. astmi, mæði, hósti, stíflaðar ennis- og kinnholur, fleiðrubólga eða öndunarerfiðleikar)
- sjúkdómar í maga, þ.m.t. vökvassöfnun í kvið, sár (m.a. sár í munni), rof, uppbemba, brjóstsviði vegna bólgu, meltingaróþægindi, munnþurrkur
- gallsjúkdómar
- vöðvasjúkdómar, m.a. hækkun vöðvaensímgilda
- breytingar á mismunandi söltum í blóði
- breytingar á kólesteróli og fitugildum í blóði
- blóðtappar í bláæðum eða lungum
- blæðingar eða mar
- breytingar á blóðfrumnafjölda, m.a. fá rauð blóðkorn (blóðleysi), fáar blóðflögur, fjölgun blóðflagna
- bólgur eitlar
- flensulík einkenni, kuldaþrollur, breytt hitaskyn, nætursviti, húðroði
- kvíði og skapbreytingar eins og þunglyndi, röskun á matarlyst, þyngdarbreyting
- suð í eyrum
- svimi (sundl)
- yfirliðstilfinning, m.a. meðvitundarleysi
- taugasjúkdómar í útlimum, þ.m.t. dofi, náladofi, sviði, sundl, skjálfti
- húðsjúkdómar, t.d. ný tilfelli sóra eða versnun sóra, bólga í húð (t.d. exem), sjúkdómur í svitakirtlum, sár, ljósnæmi, þrymlabólur, hárlos, mislitun, neglur losna frá naglbeði, þurr húð og áverkar
- sár gróa illa
- sjúkdómar í nýrum og þvaggfærum, m.a. skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi og raskanir á þvagli
- truflanir á tíðahring, m.a. tíðateppa eða miklar eða óreglulegar blæðingar
- sjúkdómar í brjóstum
- bólga í augum og augnlokum, sjóntruflanir, vandamál sem tengjast táramyndun
- hækkun vissra breyta í blóði (hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði)
- lengdur storkutími (blóðið storknar seint).

#### **Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):**

- krabbamein í meltingarfærum, sortuæxli
- bólga í lungum (millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga)
- heilablóðfall, stíflaðar blóðæðar (kölkun í slagæðum), skert blóðflæði sem veldur dofa og fölvu í tām og fingrum (Raynauds fyrirbæri), mislitun húðar þ.e. purpurarauðir flekkir, smáæðar í yfirborði húðar geta orðið sýnilegar
- bólga í gollurshúsi
- taktruflun
- stækkað milta
- aukinn massi rauðra blóðkorna
- frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna
- myndun gallsteina
- nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)
- sjálfsofnæmissjúkdómur, t.d. sarklíki (útbrot, liðverkir, hiti), sermissótt, bólga í fituvef, ofsabjúgur (bólga í vörum, andliti, á hálsi)
- skjaldkirtilssjúkdómar (stækkun skjaldkirtils, þreyta, þyngdartap)
- hækkun járnigilda í líkamanum
- blóðgildi þvagsýru hækka
- sjálfsvígstilraun, andleg skerðing, óráð
- bólga í heyrnar- sjón eða andlitsaugum, samhæfingar- eða jafnvægisröskun
- auknar hreyfingar í meltingarfærum
- fistill (göng frá einu líffæri til annars) (óháð staðsetningu)
- sjúkdómar í munni, þ.m.t. verkur þegar kyngt er
- húðslaki, blöðrumyndun, hárgerð breytist
- röskun á kynlífi

- krampi
- versnun ástands sem er kallað húð- og vöðvabólga (lýsir sér sem húðútbrot sem fylgja máttleysi í vöðvum)
- Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegt ástand húðar en snemmkomin einkenni eru m.a. lasleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- húðútbrot með bólgu (regnbogaroði)
- húðskæningsviðbrögð (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum)

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- heila- og mænusigg\*
- Guillain-Barré heilkenni\*
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))\*
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.

\*Sýnt hefur verið fram á tengsl þessara aukaverkana við þennan lyfjaflokk, en tíðnin fyrir Cimzia er ekki þekkt.

Aðrar aukaverkanir

Þegar Cimzia hefur verið notað til meðferðar við öðrum sjúkdómum hafa eftirfarandi sjaldgæfar aukaverkanir komið fram:

- þrengsli í meltingarvegi (þrengsli einhvers staðar í meltingarvegi)
- stífla í meltingarvegi (teppa í meltingarkerfinu)
- almennt versnandi heilsufar
- fósturlát
- geldsæði (engin sæðisframleiðsla).

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Cimzia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Áfylltu sprautuna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi. Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** áfylltu sprautunni.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislit, skýjuð eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Cimzia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er certolizumab pegol. Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumabi pegoli í einum ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá „Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð” í kafla 2).

### Lýsing á útliti Cimzia og pakkningastærðir

Cimzia er fáanlegt sem stungulyf, lausn í áfylltri sprautu sem er tilbúin til notkunar. Lausnin er tær til ópallýsandi, litlaus til gul.

Hver pakkning af Cimzia inniheldur:

- tvær áfylltar sprautur af lausn og
- tvær sprittþurrkur (til að hreinsa stungustaðinn).

Pakkningar með 2 áfylltum sprautum og 2 sprittþurrkum, fjölpakkning sem inniheldur 6 áfylltar sprautur (3 pakkningar með 2 sprautum) og 6 sprittþurrkur (3 pakkningar með 2 sprittþurrkum) og fjölpakkning sem inniheldur 10 áfylltar sprautur (5 pakkningar með 2 sprautum) og 10 sprittþurrkur (5 pakkningar með 2 sprittþurrkum) eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

#### България

Ю СИ БИ 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

#### 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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í { MM/ÁÁÁÁ }.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

---

## NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR INNDÆLINGU CIMZIA Í ÁFYLLTRI SPRAUTU

Eftir viðeigandi þjálfun geta sjúklingar sprautað sig sjálfa eða einhver annar gefið þeim lyfið, t.d. fjölskyldumeðlimur eða vinur. Eftirfarandi leiðbeiningar skýra hvernig á að sprauta Cimzia. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega og fylgdu þeim lið fyrir lið. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur leiðbeinir þér um hvernig þú sprautar þig sjálfa/-n. Reyndu ekki að sprauta þig

sjálfa/-n fyrir en þú ert viss um að þú skiljir hvernig á að undirbúa lyfjagjöfina og hvernig þú átt að sprauta þig.

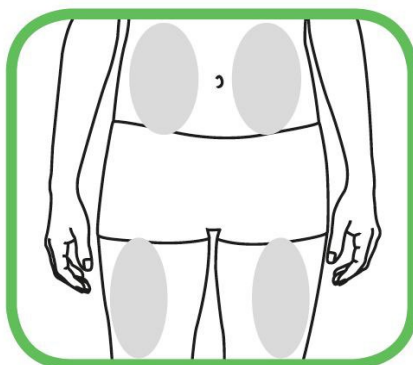
Þessu lyfi má ekki má blanda saman við nokkurt annað lyf í sömu sprautu.

### 1. Undirbúningur

- Taktu Cimzia pakkinguna úr kælinum.
  - Ef innsigli vantar eða hefur verið rofið – skaltu ekki nota pakkinguna og hafa samband við lyfjafræðing
- Taktu eftirfarandi úr Cimzia pakkingunni og leggðu á hreinan, sléttan flöt:
  - Eina eða tvær áfylltar sprautur, fer eftir ávísuðum skammti
  - Eina eða tvær sprittþurrkur
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á sprautunni og öskjunni. Ekki skal nota Cimzia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og sprautunni á eftir „EXP“.
- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Láttu áfylltu sprautuna ná stofuhita. Það tekur 30 mínútur. Það dregur úr óþægindum við inndælinguna.
  - Ekki hita áfylltu sprautuna – leyfðu henni að hitna af sjálfu sér.
- Ekki fjarlægja hettuna fyrir en þú ert tilbúin/-n fyrir inndælingu.
- Þvoðu hendurnar vandlega

### 2. Val og undirbúningur á stungustað

- Veldu stað á læri eða kvið.



- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti sem sprautað er.
  - Ekki gefa lyfið á svæði þar sem í húðin er rauð, marín eða þar sem hersli er í húð.
  - Þrífðu stungustaðinn með sprittþurrkunni; þurrkaðu með hringlaga hreyfingum út frá miðjunni.
  - Snertu ekki svæðið aftur áður en þú sprautar þig.

### 3. Inndæling

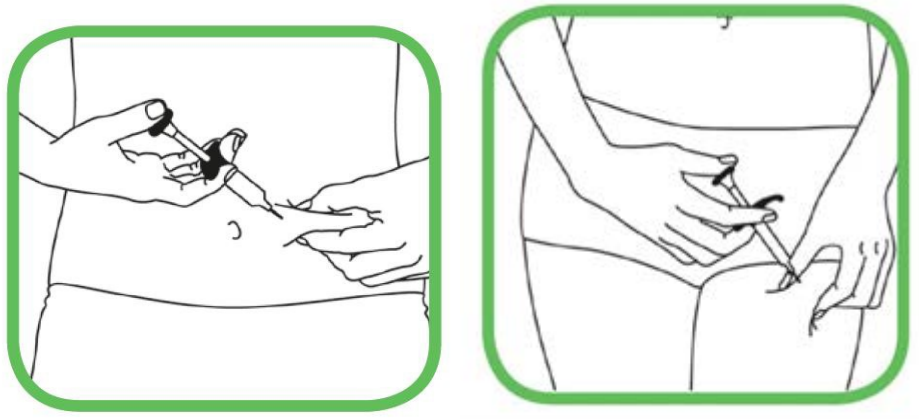
- Ekki má hrista sprautuna.



Skoðaðu lyfið í bol sprautunnar.

- Ekki nota lausnina ef hún er mislit, skýjuð eða ef þú sérð agnir í henni.
- Þú gætir séð loftbólur- það er eðlilegt. Inndæling á lausn undir húð með loftbólum er skaðlaus.
- Taktu hettuna beint af nálinni og gættu þess að snerta hvorki nálina né láta hana komast í snertingu við nokkuð annað. Ekki beygja nálina.
- Sprautaðu innan 5 mínútna eftir að hettan hefur verið tekin af nálinni,

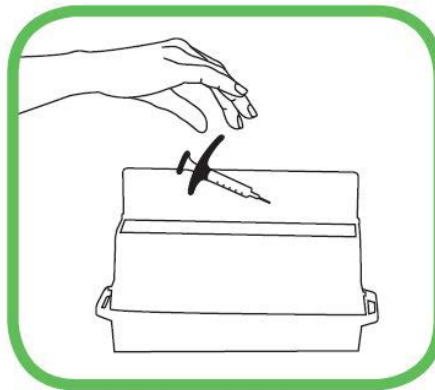
- Klíptu varlega um sótthreinsuðu húðina með annarri hendi og haltu húðfellingunni stöðugri.



- Haltu sprautunni með hinni hendinni þannig að hún myndi 45° halla við húðina.
- Með snöggri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.
- Þrýstu á stimpilinn til að dæla inn lausninni. Það getur tekið allt að 10 sekúndur að tæma sprautuna.
- Þegar sprautan hefur verið tæmd skaltu draga nálina úr húðinni og viðhalda sama halla og þegar henni var stungið inn.
- Slepptu húðinni.
- Notaðu grisju til að þrýsta á stungustaðinn í nokkrar sekúndur:
  - Ekki má nudda stungustaðinn.
  - Ef þörf er á má láta lítinn plástur yfir stungustaðinn.

#### 4. Að lokinni notkun

- Ekki má nota sprautuna aftur eða setja hettuna aftur á nálina.
- Fargaðu notuðu sprautunni í sérstakt ílát strax að lokinni lyfjagjöf eins og lækinnirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingurinn kenndi þér.



- Geymdu ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef þú þarft að fá aðra inndælingu samkvæmt fyrirmælum læknisins skaltu endurtaka inndælinguna frá þrepi 2.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Áfyllt sprauta með nálarvörn  
certolizumab pegol

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cimzia
3. Hvernig Cimzia verður gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cimzia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort fyrir sjúklinga með mikilvægum upplýsingum sem nauðsynlegt er að þú sért meðvitað/meðvitaður um áður en þér er gefið Cimzia og meðan á meðferð með Cimzia stendur. Hafðu áminningarkortið fyrir sjúklinga ávallt á þér.

### 1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað

Cimzia inniheldur virka efnið certolizumab pegol, sem er manna mótefnishluti. Mótefni eru prótein sem sértækt bera kennsl á og bindast öðrum próteinum. Cimzia binst við sérstakt prótein sem kallast TNF- $\alpha$ . Þannig hemur Cimzia TNF- $\alpha$  og dregur úr bólgusjúkdómum, svo sem iktsýki, áslægum hryggbólgujúkdómi, sóraliðagigt og sóra. Lyf sem bindast TNF- $\alpha$  eru einnig kölluð TNF-tálmar.

Cimzia er notað hjá fullorðnum við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- **iktsýki**
- **áslægur hryggbólgujúkdómur** (þar með talin hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu)
- **sóraliðagigt**
- **skellusóri**

#### **Iktsýki**

Cimzia er notað við iktsýki. Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum. Ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega iktsýki getur verið að þú fái fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati við iktsýki. Nota má Cimzia eitt sér ef læknirinn álítur að metótrexat eigi ekki við

Einnig getur Cimzia í samsettri meðferð með metótrexati verið notað við alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki þótt metótrexat eða önnur lyf hafi ekki verið notuð áður.

Cimzia sem þú tekur ásamt metótrexati er notað til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins
- hægja á skemmdum í brjóski og beinum af völdum sjúkdómsins
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

**Hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án greiningar á hryggikt með myndgreiningu**  
Cimzia er notað við alvarlegri virkri hryggikt og hryggbólusjúkdómi án greiningar á hryggikt með myndgreiningu (stundum kallað hryggbólusjúkdómur án myndgreiningar). Þessir sjúkdómar eru bólusjúkdómar í hrygg. Ef þú ert með hryggikt eða hryggbólusjúkdóm án myndgreiningar færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

### Sóraliðagigt

Cimzia er notað við virkri sóraliðagigt. Sóraliðagigt er bólusjúkdómur í liðum yfirleitt ásamt sóra (psoriasis). Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins,
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

Nota má Cimzia eitt sér ef lækinn álitur að metótrexat eigi ekki við.

### Skellusóri

Cimzia er notað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum sóra. Skellusóri er bólusjúkdómur í húð sem getur einnig haft áhrif á hársvörð og neglur.

Cimzia er notað til að draga úr húðbólgu og öðrum einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Cimzia

### EKKI má nota Cimzia

- ef um er að ræða **OFNÆMI** fyrir certolizumabi pegoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu, þ.m.t. virka **BERKLA**.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega **HJARTABILUN**. Segðu læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig skaltu segja læknum frá því áður en meðferð með Cimzia hefst:

#### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð **OFNÆMISVIÐBRÖGÐ** eins og þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi öndun, sundl, bólgu eða útbrot, skaltu hætta að nota Cimzia og hafa **TAFARLAUST** samband við lækinn. Sum þessara viðbragða gætu komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisviðbrögð fyrir latexi.

#### Sýkingar

- Ef þú hefur fengið **ENDURTEKNAR SÝKINGAR EÐA TÆKIFÆRISSÝKINGAR** eða einhverja aðra sjúkdóma sem auka sýkingarhættu (t.d. meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, sem eru lyf sem gætu dregið úr hæfni líkamans til að verjast sýkingum).
- Ef þú ert með sýkingu eða ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Þér gæti verið hættara við sýkingum meðan þú ert á Cimzia meðferð, m.a. alvarlegum sýkingum eða í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegum sýkingum.
- Greint hefur verið frá **BERKLA** tilvikum hjá sjúklingum á Cimzia meðferð. Læknirinn skoðar þig m.t.t. vísbindinga eða einkenna um berkla áður en meðferð með Cimzia hefst. Það felst í ítarlegri skráningu á heilsufarssögu þinni, röntgenmyndatöku af lungum og túberkúlínprófi (berklahúðpróf). Framkvæmd þessara rannsókna á að skrá á áminningarkortið fyrir sjúklinga. Ef þú greinist með dulda berkla (óvirkir) gætir þú þurft viðeigandi lyfjameðferð við berklum áður en Cimzia meðferð hefst. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta berklar þróast meðan á meðferð með Cimzia stendur, jafnvel þótt þú hafir verið í fyrirbyggjandi meðferð við berklum. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur

hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan eða eftir að meðferð með Cimzia lýkur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

- Ef þú ert í hættu á að smitast, ert smitberi, eða ert með virka **LIFRARBÓLGU-B VEIRUSÝKINGU**, Cimzia gæti aukið hættu á endurvirkjun lifrabólgu B hjá þeim sem bera veiruna. Ef þetta gerist skaltu hætta notkun Cimzia. Læknirinn á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin.

#### *Hjartabilun*

- Ef þú ert með væga **HJARTABILUN** og ert í meðferð með Cimzia þarf læknirinn að fylgjast grannt með umfangi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm. Ef þú færð ný eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Krabbamein*

- Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **KRABBAMEINS** hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia eða öðrum TNF-tálum. Hugsanlegt er að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, á að fá krabbameinstegund sem leggst á eitlakerfið og nefnist eitlakrabbamein. Ef þú notar Cimzia geta líkurnar á að þú fái eitlakrabbamein eða annað krabbamein aukist. Auk þess hefur í sjaldgæfum tilvikum verið greint frá húðkrabbameini, sem voru ekki sortuæxli, hjá sjúklingum sem nota Cimzia. Ef ný sár myndast á húð meðan á Cimzia meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem voru fyrir á húð breytast, skaltu hafa samband við lækinn.
- Greint hefur frá krabbameinstilvikum, þ.m.t. sjaldgæfum tegundum krabbameina hjá börnum og unglingum sem nota TNF-tálma, sem hafa stundum leitt hafa til dauða (sjá fyrir neðan „Börn og unglingar“).

#### *Aðrir sjúkdómar*

- Sjúklingar með langvinna lungnateppu eða þeir sem reykja mikið og eru á Cimzia meðferð geta verið í aukinni krabbameinshættu. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-tálma henti þér.
- Ef þú ert með taugasjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) metur læknirinn hvort þú eigir að nota Cimzia.
- Hjá sumum sjúklingum getur líkaminn hætt að framleiða nægjanlega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef blóðfrumnafæð gengur ekki til baka, þú færð auðveldlega marbletti eða blæðingar eða ef þú ert áberandi föll/-ur, skaltu tafarlaust hringja í lækni. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.
- Einkenni sjúkdóms sem kallast rauðir úlfar (t.d. þrálát útbrot, hiti, liðverkir og þreyta) geta komið fram, en það er sjaldgæft. Ef þú færð þessi einkenni skaltu hafa samband við lækinn. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Bólusetningar*

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega verið bóluset/-ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni. Þú mátt ekki fá ákveðin (lifandi) bóluefni meðan þú notar Cimzia.
- Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum. Ef þú fékkst Cimzia á meðan þú varst þunguð getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá slíkar sýkingar í allt að fimm mánuði eftir síðasta skammt sem þú fékkst á meðgöngu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt ætti að fá einhverjar bólusetningar.

#### *Skurð- eða tannaðgerðir*

- Segðu læknum frá því ef einhvers konar skurðaðgerð eða tannaðgerð er fyrirhuguð. Segðu skurðlæknum eða tannlæknum sem framkvæmir aðgerðina að þú sért á meðferð með Cimzia og sýndu honum áminningarkortið þitt fyrir sjúklinga.

## Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Cimzia

Þú ættir **EKKI** að nota Cimzia ef þú notar eftirfarandi lyf sem notuð eru við iktsýki:

- anakinra
- abatacept

Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu spyrja lækinn.

Cimzia má nota með:

- metótrexati
- barksterum eða
- verkjalyfjum, þ.m.t. bólgueyðandi gigtarlyfjum (einnig kölluð NSAIDs).

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er greinilega nauðsynlegt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu ræða við lækinn um notkun viðeigandi getnaðarvarna á meðan þú færð meðferð með Cimzia. Hjá konum þar sem þungun er fyrirhuguð má íhuga notkun getnaðarvarna í 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammtinn.

Ef þú fékkst Cimzia á meðgöngu gæti barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína áður en barnið fær einhver bóluefni (fyrir frekari upplýsingar sjá kaflann um bólusetningar).

Nota má Cimzia við brjóstgjöf.

## Akstur og notkun véla

Cimzia getur haft minni háttar áhrif á getu til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. tilfinning um að umhverfið snúist, þokusýn og þreyta) getur komið fram eftir notkun Cimzia.

## Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af natríum (23 mg) á hver 400 mg, þ.e. er nánast „natríumlaust“.

## 3. Hvernig Cimzia verður gefið

Þér verður gefið Cimzia af læknum eða hjúkrunarfræðingi, á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð.

### Iktsýki

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með iktsýki er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4. Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku.
- Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að lækinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef lækinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### Áslægur hryggbólsgusjúkdómur

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með áslægan hryggbólsgusjúkdóm er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með viðhaldsskammti sem er 200 mg aðra hverja viku (frá viku 6) eða 400 mg fjórðu hverja viku (frá viku 8), samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef þú hefur verið á meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár og sýnir svörun við lyfinu, gæti læknirinn ávísað minnkuðum viðhaldsskammti sem nemur 200 mg fjórðu hverja viku.

### Sóraliðagigt

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með sóraliðagigt er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4. Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku.
- Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að læknirinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef læknirinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### Skellusóri

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með skellusóra er 400 mg á 2 vikna fresti sem er gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er síðan fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti á 2 vikna fresti eða 400 mg á 2 vikna fresti samkvæmt fyrirmælum læknisins.

### Hvernig Cimzia er gefið

Þér verður gefið Cimzia af sérfræðilækni eða heilbrigðisstarfsmanni. Þér verður gefið Cimzia í einni (200 mg skammtur) eða tveimur (400 mg skammtur) inndælingum undir húð (til notkunar undir húð, skammstöfun: s.c.). Það er venjulega gefið með inndælingu undir húð á læri eða kvið. Hins vegar skal ekki sprauta í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða hörð.

### Ef þér er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið er ólíklegt að þér verði gefinn of stór skammtur. Hafðu áminningarkortið fyrir sjúklinga ávallt með þér.

### Ef gleymist að nota Cimzia

Ef þú gleymir eða missir af fyrirhuguðum tíma fyrir gjöf Cimzia skaltu panta annan tíma eins fljótt og auðið er.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn **TAFARLAUST** vita ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- svæsin útbrot, ofsakláða eða önnur merki um ofnæmisviðbrögð (ofsakláði)
- bólgu í andliti, á höndum og fótum (ofsabjúgur)
- öndunarerfiðleika, kyngingarerfiðleika (orsakir fyrir þessum einkennum eru mismunandi)
- mæði við áreynslu eða þegar þú leggst útaf, bjúg á fótum (hjartabilun)
- einkenni sem benda til að blóðmynd hafi raskast, t.d. viðvarandi hita, mar, blæðingar eða fólva (blóðfrumnafæð, blóðleysi, fáar blóðflögur, fáar hvítar blóðfrumur)
- alvarleg húðútbrot. Þau geta komið fram sem rauðleitir dýlar sem líkjast skotskífu eða kringlóttir flekkir á bóknum, oft með blöðrum í miðjunni, flögnun húðar, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessu geta fylgt hiti og flenslulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni)

Láttu lækninn vita **EINS FLJÓTT OG AUÐIÐ ER** ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- einkenni sýkingar eins og hita, slappleika, sár, tannvandamál, sviða við þvaglát
- slappleika eða þreytu
- hósta
- náladofa
- dofa
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúlu/hnúð eða opið sár sem ekki grær

Ofangreind einkenni geta orsakast af einhverjum neðangreindra aukaverkana sem sést hafa við notkun Cimzia:

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):**

- bakteríusýking hvar sem er (graftarmyndun)
- veirusýkingar (þ.m.t. áblástur, ristill og Inflúensa)
- hiti
- hár blóðþrýstingur
- útbrot eða kláði
- höfuðverkir (m.a. mígreni)
- röskun á snertiskyni eins og dofi, náladofi, sviði
- slappleiki og almenn vanlíðan
- verkir
- röskun á blóðmynd
- lifrarsjúkdómar
- viðbrögð á stungustað
- ógleði

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):**

- ofnæmi, m.a. ofnæmisbólga í nefi og ofnæmisviðbrögð við lyfinu (þ.m.t. bráðafnæmislost)
- mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef
- krabbamein í blóði og eitlum eins og eitlkrabbamein og hvítblæði
- krabbameinsæxli
- húðkrabbamein, sár sem eru undanfari krabbameins
- góðkynja æxli (ekki krabbamein) og blöðrur (þ.m.t. í húð)
- hjartasjúkdómar, m.a. slappur hjartavöðvi, hjartabilun, hjartaáfall, óþægindi eða þyngsli fyrir brjósti, hjartsláttartruflun, m.a. hjartsláttaróregla
- bjúgur (bólga í andliti eða á fótleggjum)
- rauðir úlfar (ónæmissjúkdómur/sjúkdómur í stoðvef) (liðverkir, útbrot, ljósnæmi og hiti)
- bólga í blóðæðum
- sýklasótt (alvarlegar sýkingar sem geta leitt til líffærabilunar, losts og dauða)
- berklasýking
- sveppasýkingar (koma fram þegar geta til að verjast sýkingum minnkar)
- öndunarfærasjúkdómar og bólga (m.a. astma, mæði, hósti, stíflaðar ennis- og kinnholur, fleiðrubólga eða öndunarerfiðleikar)
- sjúkdómar í maga, þ.m.t. vökvasöfnun í kvið, sár (m.a. sár í munni), rof, upphembur, brjóstsviði vegna bólgu, meltingaróþægindi, munnþurrkur
- gallsjúkdómar
- vöðvasjúkdómar, m.a. hækkun vöðvaensímgilda
- breytingar á mismunandi söltum í blóði
- breytingar á kólesteróli og fitugildum í blóði
- blóðtappar í bláæðum eða lungum
- blæðingar eða mar
- breytingar á blóðfrumnafjölda, m.a. fá rauð blóðkorn (blóðleysi), fáar blóðflögur, fjölgun blóðflagna
- bólgur eitlar

- flensulík einkenni, kuldahrollur, breytt hitaskyn, nætursviti, húðroði
- kvíði og skapbreytingar eins og þunglyndi, röskun á matarlyst, þyngdarbreyting
- suð í eyrum
- svimi (sundl)
- yfirliðstilfinning, m.a. meðvitundarleysi
- taugasjúkdómar í útlimum, þ.m.t. dofi, náladofi, sviði, sundl, skjálfti
- húðsjúkdómar, t.d. ný tilfelli sóra eða versnun sóra, bólga í húð (t.d. exem), sjúkdómur í svitakirtlum, sár, ljósnæmi, þrymlabólur, hárlos, mislitun, neglur losna frá naglbeði, þurr húð og áverkar
- sár gróa illa
- sjúkdómar í nýrum og þvagfærum, m.a. skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi og raskanir á þvaglátum
- truflanir á tíðahring, m.a. tíðateppa eða miklar eða óreglulegar blæðingar
- sjúkdómar í brjóstum
- bólga í augum og augnlokum, sjóntruflanir, vandamál sem tengjast taramyndun
- hækkun vissra breyta í blóði (hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði)
- lengdur storkutími (blóðið storknar seint)

#### **Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):**

- krabbamein í meltingarfærum, sortuæxli
- bólga í lungum (milliveflungnasjúkdómur, lungnabólga)
- heilablóðfall, stíflaðar blóðæðar (kölkun í slagæðum), skert blóðflæði sem veldur dofa og fölva í tám og fingrum (Raynauds fyrirbæri), mislitun húðar þ.e. purpurarauðir flekkir, smáæðar í yfirborði húðar geta orðið sýnilegar
- bólga í gollurshúsi
- taktttruflun
- stækkað milta
- aukinn massi rauðra blóðkorna
- frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna
- myndun gallsteina
- nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)
- sjálfsofnæmissjúkdómur, t.d. sarklíki (útbrot, liðverkir, hiti), sermissótt, bólga í fituvef, ofsabjúgur (bólga í vörum, andliti, á hálsi)
- skjaldkirtilssjúkdómar (stækkun skjaldkirtils, þreyta, þyngdartap)
- hækkun járngilda í líkamanum
- blóðgildi þvagsýru hækka
- sjálfsvígstilraun, andleg skerðing, óráð
- bólga í heyrnar- sjón eða andlitstaugum, samhæfingar- eða jafnvægisröskun
- auknar hreyfingar í meltingarfærum
- fistill (göng frá einu líffæri til annars) (óháð staðsetningu)
- sjúkdómar í munni, þ.m.t. verkur þegar kyngt er
- húðslaki, blöðrumyndun, hángerð breytist
- röskun á kynlífi
- krampi
- versnun ástands sem er kallað húð- og vöðvabólga (lýsir sér sem húðútbrot sem fylgja máttleysi í vöðvum)
- Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegt ástand húðar en snemmkomin einkenni eru m.a. lasleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- húðútbrot með bólgu (regnbogaroði)
- húðskæningsviðbrögð (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum)

#### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- heila- og mænusigg\*
- Guillain-Barré heilkenni\*
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))\*

- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.

\*Sýnt hefur verið fram á tengsl þessara aukaverkana við þennan lyfjaflokk, en tíðnin fyrir Cimzia er ekki þekkt.

#### Aðrar aukaverkanir

Þegar Cimzia hefur verið notað til meðferðar við öðrum sjúkdómum hafa eftirfarandi sjaldgæfar aukaverkanir komið fram:

- þrengsli í meltingarvegi (þrengsli einhvers staðar í meltingarvegi)
- stífla í meltingarvegi (teppa í meltingarkerfinu)
- almennt versnandi heilsufar
- fósturlát
- geldsæði (engin sæðisframleiðsla).

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Cimzia**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og sprautunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Áfylltu sprautuna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi. Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** áfylltu sprautunni.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislit, skýjuð eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **Cimzia inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er certolizumab pegol. Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af certolizumabi pegoli í einum ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá „Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð“ í kafla 2).

#### **Lýsing á útliti Cimzia og pakkningastærðir**

Cimzia er fáanlegt sem stungulyf, lausn í áfylltri sprautu sem er tilbúin til notkunar. Lausnin er tær til ópallýsandi, litlaus til gul.

Hver pakkning af Cimzia inniheldur:

- tvær áfylltar sprautur með lausn, sem eru með nálarvörn og
- tvær sprittþurrkur (til að þrífa stungustaðinn).

Pakkning með 2 áfylltum sprautum og 2 sprittþurrkum.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ 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

**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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í { MM/ÁÁÁÁ }.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

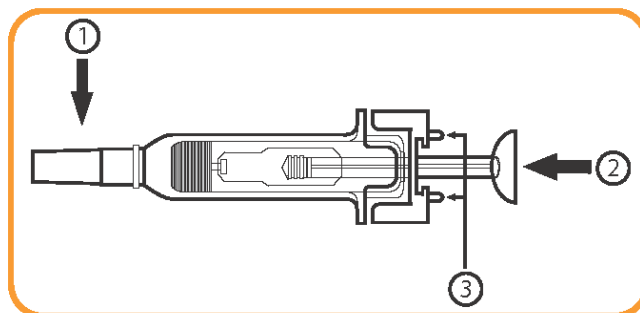
-----  
**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR INNDÆLINGU CIMZIA Í ÁFYLLTRI SPRAUTU  
MEÐ NÁLARVÖRN**

Eftirfarandi leiðbeiningar skýra hvernig á að sprauta Cimzia. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega og fylgdu þeim lið fyrir lið.

Þessu lyfi má ekki blanda saman við nokkurt annað lyf í sömu sprautu.

Hér fyrir neðan er mynd af áfylltu sprautunni með nálarvörn.



Mynd 1

1: Nálarhlíf

2: Stimpilhaus

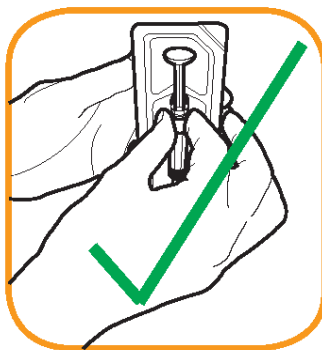
3: Virkjunarklemmur fyrir nálarvörn

Fyrir hverja inndælingu þarft þú:

- 1 áfyllta sprautu með nálarvörn
- 1 sprittþurrku

### 1. Undirbúningur

- Taktu Cimzia pakkninguna úr kæli.
  - Ef innsigli vantar eða hefur verið rofið – skaltu ekki nota pakkninguna og hafa samband við lyfjafræðing
- Taktu eftirfarandi úr Cimzia pakkningunni og leggðu á hreinan, sléttan flöt:
  - Eina eða tvær áfylltar sprautur, fer eftir ávísuðum skammti
  - Eina eða tvær sprittþurrkur
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á pakkningunni og skammtabakkanum. Ekki skal nota Cimzia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkningunni og skammtabakkanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Láttu áfylltu sprautuna ná stofuhita. Það tekur 30 mínútur. Það dregur úr óþægindum við inndælinguna.
  - Ekki hita lyfið – leyfðu því að hitna af sjálfu sér.
- Fjarlægðu áfylltu sprautuna úr skammtabakkanum með því að taka um sprautubolinn eins og sýnt er á mynd 2. **EKKI snerta klemmurnar sem virkja nálarvörnina (merkt 3 á mynd 1) þegar sprautan er tekin úr bakkanum (eins og sýnt er á mynd 3) til þess að koma í veg fyrir að nálarvörnin hylji nálina áður en ætlast er til.**



Mynd 2



Mynd 3

- Ekki nota sprautuna ef hún hefur dottið eftir að hún var tekin úr umbúðunum.
- Ekki fjarlægja hlífina fyrr en þú er tilbúin(-n) til að gefa inndælinguna.
- Þvoðu hendurnar vandlega.

## 2. Val og undirbúningur á stungustað

- Veldu stað á læri eða kvið.
- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti sem sprautað er.
  - Ekki gefa lyfið á svæði þar sem húðin er rauð, marín eða þar sem hersli er í húð.
  - Þrífðu stungustaðinn með sprittþurrkunni, þurrkaðu með hringlaga hreyfingum út frá miðjunni.
  - Snertu ekki svæðið aftur fyrir inndælingu.
  - Ekki sprauta fyrr en húðin er orðin þurr.

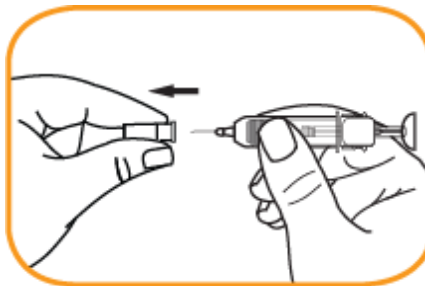
## 3. Inndæling

- Ekki má hrista sprautuna.

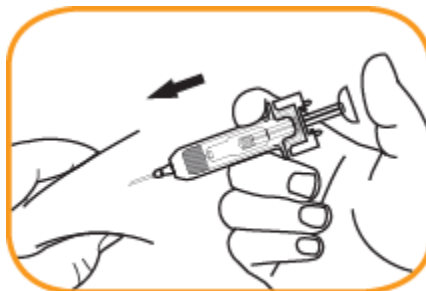


Skoðaðu lyfið í bol sprautunnar.

- Ekki nota lausnina ef hún er mislit, skýjuð eða ef þú getur séð agnir í henni.
- Þú gætir séð loftbólur - það er eðlilegt. Inndæling á lausninni undir húð með loftbólum er skaðlaus.
- Fjarlægðu nálarhlífina af nálinni með því að draga hana beint af nálinni. Gættu þess að snerta ekki nálina eða láta nálina ekki snerta neitt. **EKKI snerta klemmurnar sem virkja nálarvörðina (merkt 3 á mynd 1) þegar sprautan er tekin úr bakkanum, til þess að koma í veg fyrir að nálarvörðinn hylji nálina áður en ætlast er til.** Sprautaðu innan 5 mínútna frá því að nálarhlífir er fjarlægð.

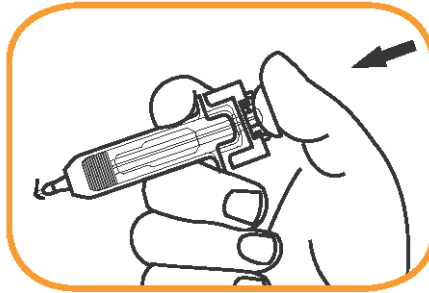


- Klíptu varlega um hreina húðsvæðið með annarri hendi og haltu húðfellingunni stöðugri.
- Haltu sprautunni með hinni hendinni þannig að hún myndi 45° horn við húðina.
- Með snöggri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.

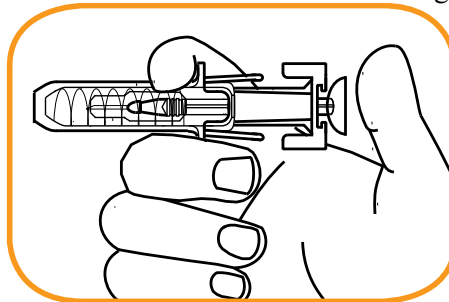


- Slepptu húðinni.

- Ýttu stimpilhausnum alla leið niður þar til **allur skammturinn** hefur verið gefinn og stimpilhausinn er á milli klemmanna sem virkja nálarvörnina. Það getur tekið allt að 10 sekúndur að tæma sprautuna.



- Þegar sprautan er orðin tóm skaltu draga nálin úr húðinni og viðhalda sama horni og þegar henni var stungið inn.
- Taktu þumalinn af stimpilhausnum. Tóma sprautan og nálin munu **sjálfkrafa færast aftur inn í hólkin** og læsast þar.
- Nálarvörnin mun ekki virkjast nema allur skammturinn hafi verið gefinn.



- Notaðu grisju til að þrýsta á stungustaðinn í nokkrar sekúndur:
  - Ekki má nudda stungustaðinn.
  - Ef þörf er á má láta lítinn plástur yfir stungustaðinn.

#### 4. Að lokinni notkun

- Ekki má nota sprautuna aftur.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
- Ef þú þarft að fá aðra inndælingu samkvæmt fyrirmælum læknisins skaltu endurtaka inndælinguna frá þrepi 2.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

certolizumab pegol

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cimzia
3. Hvernig nota á Cimzia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cimzia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort fyrir sjúklinga með mikilvægum upplýsingum sem nauðsynlegt er að þú sért meðvitað/meðvitaður um áður en þér er gefið Cimzia og meðan á meðferð með Cimzia stendur. Hafðu áminningarkortið fyrir sjúklinga ávallt á þér.

#### 1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað

Cimzia inniheldur virka efnið certolizumab pegol, sem er manna mótefnishluti. Mótefni eru prótein sem sértækt bera kennsl á og bindast öðrum próteinum. Cimzia binst við sérstakt prótein sem kallast TNF- $\alpha$ . Þannig hemur Cimzia TNF- $\alpha$  og dregur úr sjúkdómum, svo sem iktsýki, áslægum hryggbólgujúkdómi, sóraliðagigt og sóra. Lyf sem bindast TNF- $\alpha$  eru einnig kölluð TNF-tálmar.

Cimzia er notað hjá fullorðnum við eftirfarandi bólgujúkdómum:

- **iktsýki**
- **áslægur hryggbólgujúkdómur** (þar með talin hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu)
- **sóraliðagigt**
- **skellusóri**

#### **Iktsýki**

Cimzia er notað við iktsýki. Iktsýki er bólgujúkdómur í liðum. Ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega iktsýki getur verið að þú fái fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati við iktsýki. Nota má Cimzia eitt sér ef læknirinn álítur að metótrexat eigi ekki við.

Einnig getur Cimzia í samsettri meðferð með metótrexati verið notað við alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki þótt metótrexat eða önnur lyf hafi ekki verið notuð áður.

Cimzia sem þú tekur ásamt metótrexati er notað til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins,
- hægja á skemmdum í brjóski og beinum af völdum sjúkdómsins,
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

## **Hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án greiningar á hryggikt með myndgreiningu**

Cimzia er notað við alvarlegri virkri hryggikt og hryggbólusjúkdómi án greiningar á hryggikt með myndgreiningu (stundum kallað hryggbólusjúkdómur án myndgreiningar). Þessir sjúkdómar eru bólusjúkdómar í hrygg. Ef þú ert með hryggikt eða hryggbólusjúkdóm án myndgreiningar færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins,
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

## **Sóraliðagigt**

Cimzia er notað við virkri sóraliðagigt. Sóraliðagigt er bólusjúkdómur í liðum yfirleitt ásamt sóra (psoriasis). Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins,
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

Nota má Cimzia eitt sér ef lækinn álitur að metótrexat eigi ekki við.

## **Skellusóri**

Cimzia er notað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum sóra. Skellusóri er bólusjúkdómur í húð sem getur einnig haft áhrif á hársvörð og neglur.

Cimzia er notað til að draga úr húðbólgu og öðrum einkennum sjúkdómsins.

## **2. Áður en byrjað er að nota Cimzia**

### **EKKI má nota Cimzia**

- ef um er að ræða **OFNÆMI** fyrir certolizumabi pegoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu, þ.m.t. virka **BERKLA**.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega **HJARTABILUN**. Segðu læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig skaltu segja læknum frá því áður en meðferð með Cimzia hefst:

#### *Ofnæmisviðbrögð*

- Ef þú færð **OFNÆMISVIÐBRÖGÐ** eins og þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi öndun, sundl, bólgu eða útbrot, skaltu hætta að nota Cimzia og hafa **TAFARLAUST** samband við lækinn. Sum þessara viðbragða gætu komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisviðbrögð fyrir latexi.

#### *Sýkingar*

- Ef þú hefur fengið **ENDURTEKNAR SÝKINGAR EÐA TÆKIFÆRISSÝKINGAR** eða einhverja aðra sjúkdóma sem auka sýkingarhættu (t.d. meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, sem eru lyf sem gætu dregið úr hæfni líkamans til að verjast sýkingum).
- Ef þú ert með sýkingu eða ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Þér gæti verið hættara við sýkingum meðan þú ert á Cimzia meðferð, m.a. alvarlegum sýkingum eða í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegum sýkingum.
- Greint hefur verið frá **BERKLA** tilvikum hjá sjúklingum á Cimzia-meðferð. Læknirinn skoðar þig m.t.t. vísbindinga eða einkenna um berkla áður en meðferð með Cimzia hefst. Það felst í ítarlegri skráningu á heilsufarssögu þinni, röntgenmyndatöku af lungum og túberkúlínprófi (berklahúðpróf). Framkvæmd þessara rannsókna á að skrá á áminningarkortið fyrir sjúklinga. Ef þú greinist með dulda berkla (óvirkir) gætir þú þurft viðeigandi lyfjameðferð við berklum áður en Cimzia meðferð hefst. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta berklar þróast meðan á meðferð með Cimzia stendur, jafnvel þótt þú hafir verið í fyrirbyggjandi meðferð við berklum. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur

hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan eða eftir að meðferð með Cimzia lýkur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

- Ef þú ert í hættu á að smitast, ert smitberi, eða ert með virka **LIFRARBÓLGU-B VEIRUSÝKINGU**, Cimzia gæti aukið hættu á endurvirkjun lifrabólgu B hjá þeim sem bera veiruna. Ef þetta gerist skaltu hætta notkun Cimzia. Læknirinn á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin.

#### *Hjartabilun*

- Ef þú ert með væga **HJARTABILUN** og ert í meðferð með Cimzia þarf læknirinn að fylgjast grannt með umfangi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm. Ef þú færð ný eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Krabbamein*

- Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **KRABBAMEINS** hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia eða öðrum TNF-tálum. Hugsanlegt er að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, á að fá krabbameinstegund sem leggst á eitlakerfið og nefnist eitlakrabbamein. Ef þú notar Cimzia geta líkurnar á að þú fái eitlakrabbamein eða annað krabbamein aukist. Auk þess hefur í sjaldgæfum tilvikum verið greint frá húðkrabbameini, sem voru ekki sortuæxli, hjá sjúklingum sem nota Cimzia. Ef ný sár myndast á húð meðan á Cimzia meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem voru fyrir á húð breytast, skaltu hafa samband við lækinn.
- Greint hefur frá krabbameinstilvikum, þ.m.t. sjaldgæfum tegundum krabbameina hjá börnum og unglingum sem nota TNF-tálma, sem hafa stundum leitt hafa til dauða (sjá fyrir neðan „Börn og unglingar“).

#### *Aðrir sjúkdómar*

- Sjúklingar með langvinna lungnateppu eða þeir sem reykja mikið og eru á Cimzia meðferð geta verið í aukinni krabbameinshættu. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-tálma henti þér.
- Ef þú ert með taugasjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) metur læknirinn hvort þú eigir að nota Cimzia.
- Hjá sumum sjúklingum getur líkaminn hætt að framleiða nægjanlega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef blóðfrumnafæð gengur ekki til baka, þú færð auðveldlega marbletti eða blæðingar eða ef þú ert áberandi föll/-ur, skaltu tafarlaust hringja í lækni. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.
- Einkenni sjúkdóms sem kallast rauðir úlfar (t.d. þrálát útbrot, hiti, liðverkir og þreyta) geta komið fram, en það er sjaldgæft. Ef þú færð þessi einkenni skaltu hafa samband við lækinn. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Bólusetningar*

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega verið bóluset/-ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni. Þú mátt ekki fá ákveðin (lifandi) bóluefni meðan þú notar Cimzia.
- Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum. Ef þú fékkst Cimzia á meðan þú varst þunguð getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá slíkar sýkingar í allt að fimm mánuði eftir síðasta skammt sem þú fékkst á meðgöngu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt ætti að fá einhverjar bólusetningar.

#### *Skurð- eða tannaðgerðir*

- Segðu læknum frá því ef einhvers konar skurðaðgerð eða tannaðgerð er fyrirhuguð. Segðu skurðlæknum eða tannlæknum sem framkvæmir aðgerðina að þú sért á meðferð með Cimzia og sýndu honum áminningarkortið þitt fyrir sjúklinga.

## Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Cimzia

Þú ættir **EKKI** að nota Cimzia ef þú notar eftirfarandi lyf sem notuð eru við iktsýki:

- anakinra
- abatacept.

Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu spyrja lækinn.

Cimzia má nota með:

- metótrexati
- barksterum eða
- verkjalyfjum, þ.m.t. bólgueyðandi gigtarlyfjum (einnig kölluð NSAIDs).

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er greinilega nauðsynlegt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu ræða við lækinn um notkun viðeigandi getnaðarvarna á meðan þú færð meðferð með Cimzia. Hjá konum þar sem þungun er fyrirhuguð má íhuga notkun getnaðarvarna í 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammtinn.

Ef þú fékkst Cimzia á meðgöngu gæti barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína áður en barnið fær einhver bóluefni (fyrir frekari upplýsingar sjá kaflann um bólusetningar).

Nota má Cimzia við brjóstagjöf.

## Akstur og notkun véla

Cimzia getur haft minni háttar áhrif á getu til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. tilfinning um að umhverfið snúist, þokusýn og þreyta) getur komið fram eftir notkun Cimzia.

## Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af natríum (23 mg) á hver 400 mg, þ.e. er nánast „natríumlaust“.

## 3. Hvernig nota á Cimzia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Iktsýki

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með iktsýki er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku. Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að lækinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef lækinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### **Áslægur hryggbólgujúkdómur**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með áslægan hryggbólgujúkdóm er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með viðhaldsskammti sem er 200 mg aðra hverja viku (frá viku 6) eða 400 mg fjórðu hverja viku (frá viku 8), samkvæmt fyrir mælum læknisins. Ef þú hefur verið á meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár og sýnir svörun við lyfinu, gæti læknirinn ávísað minnkuðum viðhaldsskammti sem nemur 200 mg fjórðu hverja viku.

### **Sóraliðagigt**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með sóraliðagigt er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku. Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að læknirinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef læknirinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### **Skellusóri**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með skellusóra er 400 mg á 2 vikna fresti sem er gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er síðan fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti á 2 vikna fresti eða 400 mg á 2 vikna fresti samkvæmt fyrir mælum læknisins.

### **Hvernig Cimzia er gefið**

Cimzia er venjulega gefið af sérfræðilækni eða heilbrigðisstarfsmanni. Þér verður gefið Cimzia í einni (200 mg skammtur) eða tveimur (400 mg skammtur) inndælingum undir húð (til notkunar undir húð, skammstöfun: s.c.). Það er venjulega gefið með inndælingu undir húð á læri eða kvið. Hins vegar skal ekki sprauta í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða hörð.

### **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga sem sprauta sig sjálfir með Cimzia**

Eftir að þú hefur fengið viðeigandi þjálfun er hugsanlegt að læknirinn leyfi þér sjálfri/sjálfum að sprauta þig. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar í lok þessa fylgiseðils um hvernig á að sprauta Cimzia.

Ef læknirinn hefur heimilað að þú sprautir þig sjálf/ur, skaltu ráðfæra þig viðlækninn áður en þú hefst handa við að sprauta þig:

- eftir 12 vikur ef þú ert með iktsýki, áslægan hryggbólgujúkdóm eða sóraliðbólgu, eða
- eftir 16 vikur ef þú ert með skellusóra.

Þetta er til þess að læknirinn geti metið hvort Cimzia henti þér eða hvort íhuga þurfi aðra meðferð.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef læknirinn gaf þér leyfi til að sprauta þig sjálf/-ur og þú hefur í ógáti sprautað þig oftar en mælt var fyrir um, skaltu segja læknum frá því eins fljótt og mögulegt er. Hafðu ávallt áminningarkortið fyrir sjúklinga og ytri öskju Cimzia þakningarinnar meðferðis, jafnvel þótt hún sé tóm.

### **Ef gleymist að nota Cimzia**

Ef læknirinn hefur gefið þér leyfi til að sprauta þig sjálfa/-n og þú hefur gleymt að sprauta þig, skaltu sprauta þig með næsta Cimzia skammti um leið og þú manst eftir því. Talaðu síðan við lækinn og sprautaðu þig með næsta skammti samkvæmt fyrir mælum.

### **Ef hætt er að nota Cimzia**

Ekki hætta að nota Cimzia án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn **TAFARLAUST** vita ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- svæsin útbrot, ofsakláða eða önnur merki um ofnæmisviðbrögð (ofsakláði)
- bólgu í andliti, á höndum og fótum (ofsabjúgur)
- öndunarerfiðleika, kyngingarerfiðleika (orsakir fyrir þessum einkennum eru mismunandi)
- mæði við áreynslu eða þegar þú leggst útaf, bjúg á fótum (hjartabilun)
- einkenni sem benda til að blóðmynd hafi raskast, t.d. viðvarandi hita, mar, blæðingar eða fölva (blóðfrumnafæð, blóðleysi, fáar blóðflögur, fáar hvítar blóðfrumur).
- alvarleg húðútbrot. Þau geta komið fram sem rauðleitir dílar sem líkjast skotskífu eða kringlóttir flekkir á búknum, oft með blóðrum í miðjunni, flögnun húðar, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessu geta fylgt hiti og flenslulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni)

Láttu lækinn vita **EINS FLJÓTT OG AUÐIÐ ER** ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- einkenni sýkingar eins og hita, slappleika, sár, tannvandamál, sviða við þvaglát
- slappleika eða þreytu
- hósta
- náladofa
- dofa
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúlu/hnúð eða opið sár sem ekki grær.

Ofangreind einkenni geta orsakast af einhverjum neðangreindra aukaverkana sem sést hafa við notkun Cimzia:

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):**

- bakteríusýking hvar sem er (graftarmyndun)
- veirusýkingar (þ.m.t. áblástur, ristill og Inflúensa)
- hiti
- hár blóðþrýstingur
- útbrot eða kláði
- höfuðverkir (m.a. mígreni)
- röskun á snertiskyni eins og dofi, náladofi, sviði
- slappleiki og almenn vanlíðan
- verkir
- röskun á blóðmynd
- lífrarsjúkdómar
- viðbrögð á stungustað
- ógleði

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):**

- ofnæmi, m.a. ofnæmisbólga í nefi og ofnæmisviðbrögð við lyfinu (þ.m.t. bráðafnæmislost)
- mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef
- krabbamein í blóði og eitlum eins og eitlkrabbamein og hvítblæði
- krabbameinsæxli
- húðkrabbamein, sár sem eru undanfari krabbameins
- góðkynja æxli (ekki krabbamein) og blóðrur (þ.m.t. í húð)
- hjartasjúkdómar, m.a. slappur hjartavöðvi, hjartabilun, m.a. hjartaáfall, óþægindi eða þyngsli fyrir brjósti, hjartsláttartruflun, m.a. hjartsláttaróregla
- bjúgur (bólga í andliti eða á fótleggjum)
- rauðir úlfar (ónæmissjúkdómur/sjúkdómur í stoðvef) (liðverkir, útbrot, ljósnæmi og hiti)
- bólga í blóðæðum
- sýklasótt (alvarlegar sýkingar sem geta leitt til líffærabilunar, losts og dauða)
- berklasýking

- sveppasýkingar (koma fram þegar geta til að verjast sýkingum minnkar)
- öndunarfærasjúkdómar og bólga (m.a. astmi, mæði, hósti, stíflaðar ennis- og kinnholur, fleiðrubólga eða öndunarerfiðleikar)
- sjúkdómar í maga, þ.m.t. vökvassöfnun í kvið, sár (m.a. sár í munni), rof, uppbemba, brjóstsviði vegna bólgu, meltingaróþægindi, munnþurrkur
- gallsjúkdómar
- vöðvasjúkdómar, m.a. hækkun vöðvaensímgilda
- breytingar á mismunandi söltum í blóði
- breytingar á kólesteróli og fitugildum í blóði
- blóðtappar í bláæðum eða lungum
- blæðingar eða mar
- breytingar á blóðfrumnafjölda, m.a. fá rauð blóðkorn (blóðleysi), fáar blóðflögur, fjölgun blóðflagna
- bólgur eitlar
- flensulík einkenni, kuldahrollur, breytt hitaskyn, nætursviti, húðroði
- kvíði og skapbreytingar eins og þunglyndi, röskun á matarlyst, þyngdarbreyting
- suð í eyrum
- svimi (sundl)
- yfirliðstilfinning, m.a. meðvitundarleysi
- taugasjúkdómar í útlimum, þ.m.t. dofi, náladofi, sviði, sundl, skjálfti
- húðsjúkdómar, t.d. ný tilfelli sóra eða versnun sóra, bólga í húð (t.d. exem), sjúkdómur í svitakirtlum, sár, ljósnæmi, þrymlabólur, hárlos, mislitun, neglur losna frá naglbeði, þurr húð og áverkar
- sár gróa illa
- sjúkdómar í nýrum og þvaggfærum, m.a. skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi og raskanir á þvagli
- truflanir á tíðahring, m.a. tíðateppa eða miklar eða óreglulegar blæðingar
- sjúkdómar í brjóstum
- bólga í augum og augnlokum, sjóntruflanir, vandamál sem tengjast táramyndun
- hækkun vissra breyta í blóði (hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði)
- lengdur storkutími (blóðið storknar seint).

#### **Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):**

- krabbamein í meltingarfærum, sortuæxli
- bólga í lungum (millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga)
- heilablóðfall, stíflaðar blóðæðar (kölkun í slagæðum), skert blóðflæði sem veldur dofa og fölvu í tām og fingrum (Raynauds fyrirbæri), mislitun húðar þ.e. purpurarauðir flekkir, smáæðar í yfirborði húðar geta orðið sýnilegar
- bólga í gollurshúsi
- taktruflun
- stækkað milta
- aukinn massi rauðra blóðkorna
- frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna
- myndun gallsteina
- nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)
- sjálfsofnæmissjúkdómur, t.d. sarklíki (útbrot, liðverkir, hiti), sermissótt, bólga í fituvef, ofsabjúgur (bólga í vörum, andliti, á hálsi)
- skjaldkirtilssjúkdómar (stækkun skjaldkirtils, þreyta, þyngdartap)
- hækkun járngilda í líkamanum
- blóðgildi þvagsýru hækka
- sjálfsvígstilraun, andleg skerðing, óráð
- bólga í heyrnar- sjón eða andlitsaugum, samhæfingar- eða jafnvægisröskun
- auknar hreyfingar í meltingarfærum
- fistill (göng frá einu líffæri til annars) (óháð staðsetningu)
- sjúkdómar í munni, þ.m.t. verkur þegar kyngt er
- húðslaki, blöðrumyndun, hángerð breytist
- röskun á kynlífi

- krampi
- versnun ástands sem er kallað húð- og vöðvabólga (lýsir sér sem húðútbrot sem fylgja máttleysi í vöðvum)
- Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegt ástand húðar en snemmkomin einkenni eru m.a. lasleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- húðútbrot með bólgu (regnbogaroði)
- húðskæningsviðbrögð (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum)

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- heila- og mænusigg\*
- Guillain-Barré heilkenni\*
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))\*
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.

\*Sýnt hefur verið fram á tengsl þessara aukaverkana við þennan lyfjaflokk, en tíðnin fyrir Cimzia er ekki þekkt.

Aðrar aukaverkanir

Þegar Cimzia hefur verið notað til meðferðar við öðrum sjúkdómum hafa eftirfarandi sjaldgæfar aukaverkanir komið fram:

- þrengsli í meltingarvegi (þrengsli einhvers staðar í meltingarvegi)
- stífla í meltingarvegi (teppa í meltingarkerfinu)
- almennt versnandi heilsufar
- fósturlát
- geldsæði (engin sæðisframleiðsla).

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Cimzia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og pennisum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Áfylltu sprautuna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi. Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** áfylltu sprautunni.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislit, skýjuð eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Cimzia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er certolizumab pegol. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af certolizumabi pegoli í einum ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumasetat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá „Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð” í kafla 2).

### Lýsing á útliti Cimzia og pakkningastærðir

Cimzia er fáanlegt sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (AutoClicks) sem er tilbúinn til notkunar. Lausnin er tær til ópallýsandi, litlaus til gul.

Hver pakkning af Cimzia inniheldur:

- tvo AutoClicks áfyllta lyfjapenna með lausn og
- tvær sprittþurrkur (til að hreinsa stungustaðinn).

Pakkningar með 2 áfylltum lyfjapennum og 2 sprittþurrkum, fjölpakkning sem inniheldur 6 áfyllta lyfjapenna (3 pakkningar með 2 lyfjapennum) og 6 sprittþurrkur (3 pakkningar með 2 sprittþurrkum) og fjölpakkning sem inniheldur 10 áfyllta lyfjapenna (5 pakkningar með 2 lyfjapennum) og 10 sprittþurrkur (5 pakkningar með 2 sprittþurrkum) eru fáanlegar. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

#### България

Ю СИ БИ 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

#### 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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í { MM/ÁÁÁÁ }.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

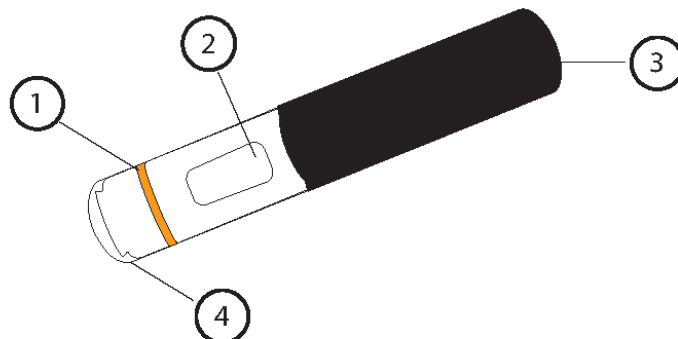
---

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR INNDÆLINGU MEÐ CIMZIA Í ÁFYLLTUM LYFJAPENNA**

Eftir viðeigandi þjálfun geta sjúklingar sprautað sig sjálfa eða einhver annar gefið þeim lyfið, t.d. fjölskyldumeðlimur eða vinur. Eftirfarandi leiðbeiningar skýra hvernig á að nota áfylltan lyfjapenna (AutoClicks) við að sprauta Cimzia. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega og fylgdu þeim lið

fyrir lið. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur leiðbeinir þér um hvernig þú sprautar þig sjálfa/-n. Reyndu ekki að sprauta þig sjálfa/-n fyrir en þú ert viss um að þú skiljir hvernig á að undirbúa lyfjagjöfina og hvernig þú átt að sprauta þig.

Hér fyrir neðan er mynd af AutoClicks áfylltum lyfjapenna.



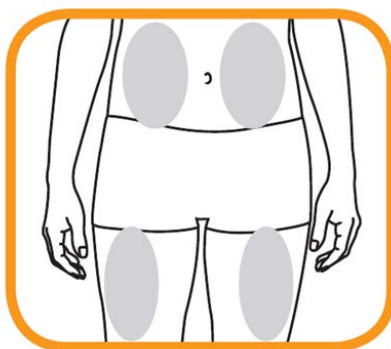
- 1: Appelsínugul rönd
- 2: Skoðunargluggi
- 3: Svart handfang
- 4: Glær hetta

## 1. Undirbúningur

- Taktu Cimzia pakkninguna úr kælinum.
  - Ef innsigli vantar eða hefur verið rofið – skaltu ekki nota pakkninguna og hafa samband við lyfjafræðing
- Taktu eftirfarandi úr Cimzia pakkningunni og leggðu á hreinan, sléttan flöt:
  - Einn eða tvo AutoClicks áfyllta lyfjapenna, fer eftir ávísuðum skammti
  - Eina eða tvær sprittþurrkur
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á áfyllta lyfjapennanum og öskjunni. Ekki skal nota Cimzia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áfyllta lyfjapennanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Láttu AutoClicks áfyllta lyfjapenna ná stofuhita. Það tekur 30 til 45 mínútur. Það dregur úr óþægindum við inndælinguna.
  - Ekki hita lyfið – leyfðu því að hitna af sjálfu sér.
  - Ekki fjarlægja hettuna fyrir en þú ert tilbúin/-n fyrir inndælingu.
- Þvoðu hendurnar vandlega.

## 2. Val og undirbúningur á stungustað

- Veldu stað á læri eða kvið.



- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti sem sprautað er.
  - Ekki gefa lyfið á svæði þar sem í húðin er rauð, marín eða þar sem hersli er í húð.

- Þríðdu stungustaðinn með sprittþurrkunni; þurrkaðu með hringlaga hreyfingum út frá miðjunni.
- Snertu ekki svæðið aftur áður en þú sprautar þig.

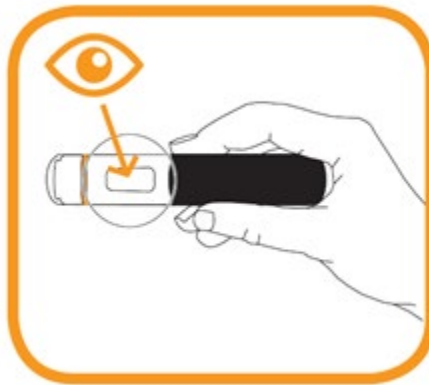
### 3. Inndæling

- AutoClicks áfylltur lyfjapenni er hannaður til að virka af nákvæmni og örugglega. Samt sem áður ef einhver eftirfarandi skrefa mistakast og/eða ef þú ert óörugg/-ur með inndælinguna skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- Ekki á að hrista áfyllta lyfjapennann.

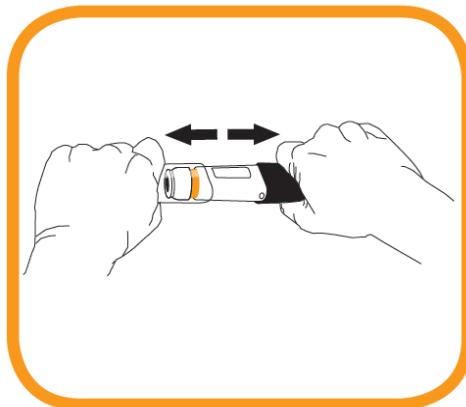


Skoðaðu lyfið í skoðunarglugganum.

- Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef lausnin er mislit, skýjuð eða ef þú sérð agnir í henni.
- Þú gætir séð loftbólur - það er eðlilegt. Inndæling á lausninni undir húð með loftbólum er skaðlaus.



- Haltu með annarri hendi þéttingsfast um svarta handfangið á áfyllta lyfjapennanum.
- Gríptu um glæru hettuna með hinni hendinni og togaðu hana beint af. Ekki snúa hettunni meðan þú tekur hana af, þetta gæti stíflað innri búnaðinn.



- Þú skalt sprauta lyfinu innan 5 mínútna frá því að hettan er fjarlægð. **Ekki setja hettuna aftur á.**

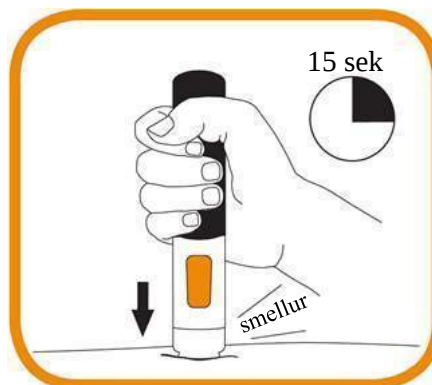
- Nálaroddurinn er nú óvarinn þótt hann sjáist ekki. Ekki reyna að snerta nálina því það gæti virkjað áfyllta lyfjapennann. Haltu áfyllta lyfjapennanum uppréttum (90° gráðu horn) við húðina sem áður var búið að þrifa („stungustaðurinn“).



- Þrýstu áfyllta lyfjapennanum þéttingsfast að húðinni. Inndælingin hefst þegar fyrsti „smellur“ heyrst og appelsínugula röndin neðst á áfyllta lyfjapennanum hverfur.



- Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram þéttingsfast við húðina þar til annar „smellur“ heyrst og skoðunarglugginn verður appelsínugulur. Þetta getur tekið allt að 15 sekúndum. Á þessum tímapunkti er inndælingunni lokið. Ef skoðunarglugginn verður appelsínugulur og þú heyrir annan „smell“ þýðir það að inndælingunni er lokið. Ef þú ert óörugg/-ur um inndælingarferlið skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing. Ekki reyna að endurtaka inndælingarferlið án þess að ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

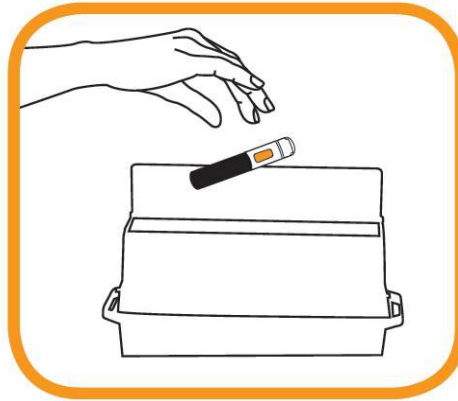


- Nálin mun sjálfkrafa færast aftur inn í tóman lyfjapennann. Ekki reyna að snerta nálina.
- Núna getur þú fjarlægt notaða lyfjapennann með því að draga lyfjapennann varlega beint upp af húðinni.
- Notaðu grisju til að þrýsta á stungustaðinn í nokkrar sekúndur.

- Ekki má nudda stungustaðinn.
- Ef þörf er á má láta lítinn plástur yfir stungustaðinn.

#### 4. Að lokinni notkun

- Ekki má nota lyfjapennann aftur. Ekki er þörf á að setja hettuna aftur á.
- Fargaðu notaða lyfjapennanum í sérstakt ílát strax að lokinni lyfjagjöf eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingurinn kenndi þér.



- Geymdu ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef þú þarft að fá aðra inndælingu samkvæmt fyrirmælum læknisins skaltu endurtaka inndælinguna frá þrepi 2.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Cimzia 200 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara certolizumab pegol

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cimzia
3. Hvernig nota á Cimzia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cimzia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort fyrir sjúklinga með mikilvægum upplýsingum sem nauðsynlegt er að þú sért meðvituð/meðvitaður um áður en þér er gefið Cimzia og meðan á meðferð með Cimzia stendur. Hafðu áminningarkortið fyrir sjúklinga ávallt á þér.

#### 1. Upplýsingar um Cimzia og við hverju það er notað

Cimzia inniheldur virka efnið certolizumab pegol, sem er manna mótefnishluti. Mótefni eru prótein sem sértækt bera kennsl á og bindast öðrum próteinum. Cimzia binst við sérstakt prótein sem kallast TNF- $\alpha$ . Sóra. Þannig hemur Cimzia TNF- $\alpha$  og dregur úr bólusjúkdómum, svo sem iktsýki, áslægum hryggbólusjúkdómi, sóraliðagigt og sóra. Lyf sem bindast TNF- $\alpha$  eru einnig kölluð TNF-tálmar.

Cimzia er notað hjá fullorðnum við eftirfarandi bólusjúkdómum:

- **iktsýki**
- **áslægur hryggbólusjúkdómur** (þar með talin hryggigt og áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu)
- **sóraliðagigt**
- **skellusóri**

#### Iktsýki

Cimzia er notað við iktsýki. Iktsýki er bólusjúkdómur í liðum. Ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega iktsýki getur verið að þú fái fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati við iktsýki. Nota má Cimzia eitt sér ef læknirinn álítur að metótrexat eigi ekki við.

Einnig getur Cimzia í samsettri meðferð með metótrexati verið notað við alvarlegri, virkri og ágengri iktsýki þótt metótrexat eða önnur lyf hafi ekki verið notuð áður.

Cimzia sem þú tekur ásamt metótrexati er notað til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins
- hægja á skemmdum í brjóski og beinum af völdum sjúkdómsins
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

**Hryggikt og áslægur hryggbólgsjúkdómur án greiningar á hryggikt með myndgreiningu**  
Cimzia er notað við alvarlegri virkri hryggikt og hryggbólgsjúkdómi án greiningar á hryggikt með myndgreiningu (stundum kallað hryggbólgsjúkdómur án myndgreiningar). Þessir sjúkdómar eru bólgsjúkdómar í hrygg.

Ef þú ert með hryggikt eða hryggbólgsjúkdóm án myndgreiningar færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

### **Sóraliðagigt**

Cimzia er notað við virkri sóraliðagigt. Sóraliðagigt er bólgsjúkdómur í liðum yfirleitt ásamt sóra (psoriasis). Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst önnur lyf, yfirleitt metótrexat. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel færðu Cimzia ásamt metótrexati til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins,
- bæta líkamlega færni og hæfni til daglegra athafna.

Nota má Cimzia eitt sér ef lækinn álitur að metótrexat eigi ekki við.

### **Skellusóri**

Cimzia er notað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum sóra. Skellusóri er bólgsjúkdómur í húð sem getur einnig haft áhrif á hársvörð og neglur.

Cimzia er notað til að draga úr húðbólgu og öðrum einkennum sjúkdómsins.

## **2. Áður en byrjað er að nota Cimzia**

### **EKKI má nota Cimzia**

- ef um er að ræða **OFNÆMI** fyrir certolizumabi pegoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu, þ.m.t. virka **BERKLA**.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega **HJARTABILUN**. Segðu læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig skaltu segja læknum, lyfjafræðingnum eða hjúkrunarfræðingi frá því áður en meðferð með Cimzia hefst:

#### *Ofnæmisviðbrögð*

- Ef þú færð **OFNÆMISVIÐBRÖGÐ** eins og þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi öndun, sundl, bólgu eða útbrot, skaltu hætta að nota Cimzia og hafa **TAFARLAUST** samband við lækinn. Sum þessara viðbragða gætu komið fram eftir fyrstu gjöf Cimzia.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisviðbrögð fyrir latexi.

#### *Sýkingar*

- Ef þú hefur fengið **ENDURTEKNAR SÝKINGAR EÐA TÆKIFÆRISSÝKINGAR** eða einhverja aðra sjúkdóma sem auka sýkingarhættu (t.d. meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, sem eru lyf sem gætu dregið úr hæfni líkamans til að verjast sýkingum).
- Ef þú ert með sýkingu eða ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Þér gæti verið hættara við sýkingum meðan þú ert á Cimzia meðferð, m.a. alvarlegum sýkingum eða í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegum sýkingum.
- Greint hefur verið frá **BERKLA** tilvikum hjá sjúklingum á Cimzia-meðferð. Læknirinn skoðar þig m.t.t. vísbendinga eða einkenna um berkla áður en meðferð með Cimzia hefst. Það felst í ítarlegri skráningu á heilsufarssögu þinni, röntgenmyndatöku af lungum og túberkúlínprófi (berklahúðpróf). Framkvæmd þessara rannsókna á að skrá á áminningarkortið fyrir sjúklinga. Ef þú greinist með dulda berkla (óvirkir) gætir þú þurft viðeigandi lyfjameðferð við berklum áður en Cimzia meðferð hefst. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta berklar þróast meðan á meðferð með Cimzia stendur, jafnvel þótt þú hafir verið í fyrirbyggjandi meðferð við berklum. Mjög

mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan eða eftir að meðferð með Cimzia lýkur, skaltu tafarlaust hafa samband við læknum.

- Ef þú ert í hættu á að smitast, ert smitberi, eða ert með virka **LIFRARBÓLGU-B VEIRUSÝKINGU**, Cimzia gæti aukið hættu á endurvirkjun lifrabólgu B hjá þeim sem bera veiruna. Ef þetta gerist skaltu hætta notkun Cimzia. Læknirinn á að prófa fyrir HBV sýkingu áður en meðferð með Cimzia er hafin.

#### *Hjartabilun*

- Ef þú ert með væga **HJARTABILUN** og ert í meðferð með Cimzia þarf læknirinn að fylgjast grannt með umfangi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur verið með eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm. Ef þú færð ný eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við læknum. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Krabbamein*

- Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **KRABBAMEINS** hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cimzia eða öðrum TNF-tálum. Hugsanlegt er að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, á að fá krabbameinstegund sem leggst á eitlakerfið og nefnist eitlakrabbamein. Ef þú notar Cimzia geta líkurnar á að þú fái eitlakrabbamein eða annað krabbamein aukist. Auk þess hefur í sjaldgæfum tilvikum verið greint frá húðkrabbameini, sem voru ekki sortuæxli, hjá sjúklingum sem nota Cimzia. Ef ný sár myndast á húð meðan á Cimzia meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem voru fyrir á húð breytast, skaltu hafa samband við læknum.
- Greint hefur frá krabbameinstilvikum, þ.m.t. sjaldgæfum tegundum krabbameina hjá börnum og unglingum sem nota TNF-tálma, sem hafa stundum leitt hafa til dauða (sjá fyrir neðan „Börn og unglingar“).

#### *Aðrir sjúkdómar*

- Sjúklingar með langvinna lungnateppu eða þeir sem reykja mikið og eru á Cimzia meðferð geta verið í aukinni krabbameinshættu. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið skaltu ræða við læknum um hvort meðferð með TNF-tálma henti þér.
- Ef þú ert með taugasjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) metur læknirinn hvort þú eigir að nota Cimzia.
- Hjá sumum sjúklingum getur líkaminn hætt að framleiða nægjanlega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef blóðfrumnafæð gengur ekki til baka, þú færð auðveldlega marbletti eða blæðingar eða ef þú ert áberandi fól/-ur, skaltu tafarlaust hringja í lækni. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.
- Einkenni sjúkdóms sem kallast rauðir úlfar (t.d. þrálát útbrot, hiti, liðverkir og þreyta) geta komið fram, en það er sjaldgæft. Ef þú færð þessi einkenni skaltu hafa samband við læknum. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva Cimzia meðferðina.

#### *Bólusetningar*

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega verið bóluset/-ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni. Þú mátt ekki fá ákveðin (lifandi) bóluefni meðan þú notar Cimzia.
- Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum. Ef þú fékkst Cimzia á meðan þú varst þunguð getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá slíkar sýkingar í allt að fimm mánuði eftir síðasta skammt sem þú fékkst á meðgöngu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt ætti að fá einhverjar bólusetningar.

#### *Skurð- eða tannaðgerðir*

- Segðu læknum frá því ef einhvers konar skurðaðgerð eða tannaðgerð er fyrirhuguð. Segðu skurðlæknum eða tannlæknum sem framkvæmir aðgerðina að þú sért á meðferð með Cimzia og sýndu honum áminningarkortið þitt fyrir sjúklinga.

## Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Cimzia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Cimzia

Þú ættir **EKKI** að nota Cimzia ef þú notar eftirfarandi lyf sem notuð eru við iktsýki:

- anakinra
- abatacept.

Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu spyrja lækinn.

Cimzia má nota með:

- metótrexati
- barksterum eða
- verkjalyfjum, þ.m.t. bólgueyðandi gigtarlyfjum (einnig kölluð NSAIDs).

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Aðeins skal nota Cimzia á meðgöngu ef það er greinilega nauðsynlegt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu ræða við lækinn um notkun viðeigandi getnaðarvarna á meðan þú færð meðferð með Cimzia. Hjá konum þar sem þungun er fyrirhuguð má íhuga notkun getnaðarvarna í 5 mánuði eftir síðasta Cimzia skammtinn.

Ef þú fékkst Cimzia á meðgöngu gæti barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um Cimzia notkun þína áður en barnið fær einhver bóluefni (fyrir frekari upplýsingar sjá kaflann um bólusetningar).

Nota má Cimzia við brjóstagjöf.

## Akstur og notkun véla

Cimzia getur haft minni háttar áhrif á getu til aksturs og notkunar véla. Sundl (þ.m.t. tilfinning um að umhverfið snúist, þokusýn og þreyta) getur komið fram eftir notkun Cimzia.

## Cimzia inniheldur natríumasetat og natríumklóríð

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af natríum (23 mg) á hver 400 mg, þ.e. er nánast „natríumlaust“.

## 3. Hvernig nota á Cimzia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Iktsýki

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með iktsýki er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku. Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að lækinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef lækinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### **Áslægur hryggbólgujúkdómur**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með áslægan hryggbólgujúkdóm er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með viðhaldsskammti sem er 200 mg aðra hverja viku (frá viku 6) eða 400 mg fjórðu hverja viku (frá viku 8), samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef þú hefur verið á meðferð með Cimzia í að minnsta kosti 1 ár og sýnir svörun við lyfinu, gæti læknirinn ávísað minnkuðum viðhaldsskammti sem nemur 200 mg fjórðu hverja viku.

### **Sóraliðagigt**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með sóraliðagigt er 400 mg, gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti aðra hverja viku. Ef þú svarar lyfinu er hugsanlegt að læknirinn ávísi í staðinn 400 mg viðhaldsskammti á fjögurra vikna fresti.
- Meðferð með metótrexati er haldið áfram samhliða Cimzia. Ef læknirinn metur að metótrexat henti ekki má gefa Cimzia eitt sér.

### **Skellusóri**

- Upphafsskammtur fyrir fullorðna með skellusóra er 400 mg á 2 vikna fresti gefinn í viku 0, 2 og 4.
- Þessu er síðan fylgt eftir með 200 mg viðhaldsskammti á 2 vikna fresti eða 400 mg á 2 vikna fresti samkvæmt fyrirmælum læknisins.

### **Hvernig Cimzia er gefið**

Cimzia er venjulega gefið af sérfræðilækni eða heilbrigðisstarfsmanni. Þér verður gefið Cimzia í einni (200 mg skammtur) eða tveimur (400 mg skammtur) inndælingum undir húð (til notkunar undir húð, skammstöfun: s.c.). Það er venjulega gefið með inndælingu undir húð á læri eða kvið. Hins vegar skal ekki sprauta í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða hörð.

### **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga sem sprauta sig sjálfir með Cimzia**

Cimzia stungulyf lausn í rörykju fyrir skammtara (einnig kallað „lyf“) er einnota og notað með áva sem er rafvélrænn búnaður til inndælingar. Þegar þú hefur fengið viðeigandi þjálfun gæti læknirinn leyft þér að sprauta Cimzia sjálf/ur. Þú skalt lesa leiðbeiningarnar í lok fylgiseðilsins um hvernig eigi að gefa Cimzia með inndælingu og í notendahandbókinni sem fylgir áva inndælingarbúnaðnum. Fylgdu leiðbeiningunum vandlega.

Ef læknirinn hefur heimilað þér að sprauta þig sjálfur skaltu fara í eftirlit til hans áður en þú hefst handa við að sprauta þig sjálf/ur:

- eftir 12 vikur ef þú ert með iktsýki, áslægan hryggbólgujúkdóm eða sóraliðbólgu, eða
- eftir 16 vikur ef þú ert með skellusóra.

Þetta er til þess að læknirinn geti metið hvort Cimzia henti þér eða hvort íhuga þurfi aðra meðferð.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef læknirinn gaf þér leyfi til að sprauta þig sjálf/-ur og þú hefur í ógáti sprautað þig oftar en mælt var fyrir um, skaltu segja læknum frá því eins fljótt og mögulegt er. Hafðu ávallt áminningarkortið fyrir sjúklinga og ytri öskju Cimzia þakningarinnar meðferðis, jafnvel þótt hún sé tóm.

### **Ef gleymist að nota Cimzia**

Ef læknirinn hefur gefið þér leyfi til að sprauta þig sjálfa/-n og þú hefur gleymt að sprauta þig, skaltu sprauta þig um leið og þú manst eftir því og hafa samband við lækinn fyrir upplýsingar. Talaðu síðan við lækinn og sprautaðu þig með næsta skammti samkvæmt fyrirmælum.

### **Ef hætt er að nota Cimzia**

Ekki hætta að nota Cimzia án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn **TAFARLAUST** vita ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- svæsin útbrot, ofsakláða eða önnur merki um ofnæmisviðbrögð (ofsakláði)
- bólgu í andliti, á höndum og fótum (ofsabjúgur)
- öndunarerfiðleika, kyngingarerfiðleika (orsakir fyrir þessum einkennum eru mismunandi)
- mæði við áreynslu eða þegar þú leggst útaf, bjúg á fótum (hjartabilun)
- einkennum sem benda til að blóðmynd hafi raskast, t.d. viðvarandi hita, mar, blæðingar eða fölva (blóðfrumnafæð, blóðleysi, fáar blóðflögur, fáar hvítar blóðfrumur)
- alvarleg húðútbrot. Þau geta komið fram sem rauðleitir dýlar sem líkjast skotskífu eða kringlóttir flekkir á búknum, oft með blöðrum í miðjunni, flögnun húðar, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessu geta fylgt hiti og flenslulík einkennum (Stevens-Johnson heilkenni)

Láttu lækinn vita **EINS FLJÓTT OG AUÐIÐ ER** ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- einkennum sýkingar eins og hita, slappleika, sár, tannvandamál, sviða við þvaglát
- slappleika eða þreytu
- hósta
- náladofa
- dofa
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúlu/hnúð eða opið sár sem ekki grær.

Ofangreind einkennum geta orsakast af einhverjum neðangreindra aukaverkana sem sést hafa við notkun Cimzia:

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):**

- bakteríusýking hvar sem er (graftarmyndun)
- veirusýkingar (þ.m.t. áblástur, ristill og influensa)
- hiti
- hár blóðþrýstingur
- útbrot eða kláði
- höfuðverkir (m.a. mígreni)
- röskun á snertiskyni eins og dofi, náladofi, sviði
- slappleiki og almenn vanlíðan
- verkir
- röskun á blóðmynd
- lifrarsjúkdómar
- viðbrögð á stungustað
- ógleði

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):**

- ofnæmi, m.a. ofnæmisbólga í nefi og ofnæmisviðbrögð við lyfinu (þ.m.t. bráðafnæmislost)
- mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef
- krabbamein í blóði og eitlum eins og eitlkrabbamein og hvítblæði
- krabbameinsæxli
- húðkrabbamein, sár sem eru undanfari krabbameins
- góðkynja æxli (ekki krabbamein) og blöðrur (þ.m.t. í húð)
- hjartasjúkdómar, m.a. slappur hjartavöðvi, hjartabilun, m.a. hjartaáfall, óþægindi eða þyngsli fyrir brjósti, hjartsláttartruflun, m.a. hjartsláttaróregla
- bjúgur (bólga í andliti eða á fótleggjum)
- rauðir úlfar (ónæmissjúkdómur/sjúkdómur í stoðvef) (liðverkir, útbrot, ljósnæmi og hiti)
- bólga í blóðæðum
- sýklasótt (alvarlegar sýkingar sem geta leitt til líffærabilunar, losts og dauða)
- berklasýking

- sveppasýkingar (koma fram þegar geta til að verjast sýkingum minnkar)
- öndunarferasjúkdómar og bólga (m.a. astmi, mæði, hósti, stíflaðar ennis- og kinnholur, fleiðrubólga eða öndunarerfiðleikar)
- sjúkdómar í maga, þ.m.t. vökvassöfnun í kvið, sár (m.a. sár í munni), rof, uppbemba, brjóstsviði vegna bólgu, meltingaróþægindi, munnþurrkur
- gallsjúkdómar
- vöðvasjúkdómar, m.a. hækkun vöðvaensímgilda
- breytingar á mismunandi söltum í blóði
- breytingar á kólesteróli og fitugildum í blóði
- blóðtappar í bláæðum eða lungum
- blæðingar eða mar
- breytingar á blóðfrumna fjölda, m.a. fá rauð blóðkorn (blóðleysi), fáar blóðflögur, fjölgun blóðflagna
- bólgur eitlar
- flensulík einkenni, kuldaþrollur, breytt hitaskyn, nætursviti, húðroði
- kvíði og skapbreytingar eins og þunglyndi, röskun á matarlyst, þyngdarbreyting
- suð í eyrum
- svimi (sundl)
- yfirliðstilfinning, m.a. meðvitundarleysi
- taugasjúkdómar í útlimum, þ.m.t. dofi, náladofi, sviði, sundl, skjálfti
- húðsjúkdómar, t.d. ný tilfelli sóra eða versnun sóra, bólga í húð (t.d. exem), sjúkdómur í svitakirtlum, sár, ljósnæmi, þrymlabólur, hárlos, mislitun, neglur losna frá naglbeði, þurr húð og áverkar
- sár gróa illa
- sjúkdómar í nýrum og þvaggfærum, m.a. skert nýrnastarfsemi, blóð í þvagi og raskanir á þvagli
- truflanir á tíðahring, m.a. tíðateppa eða miklar eða óreglulegar blæðingar
- sjúkdómar í brjóstum
- bólga í augum og augnlokum, sjóntruflanir, vandamál sem tengjast táramyndun
- hækkun vissra breyta í blóði (hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði)
- lengdur storkutími (blóðið storknar seint).

#### **Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):**

- krabbamein í meltingarfærum, sortuæxli
- bólga í lungum (millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga)
- heilablóðfall, stíflaðar blóðæðar (kölkun í slagæðum), skert blóðflæði sem veldur dofa og fölvu í ták og fingrum (Raynauds fyrirbæri), mislitun húðar þ.e. purpurarauðir flekkir, smáæðar í yfirborði húðar geta orðið sýnilegar
- bólga í gollurshúsi
- taktruflun
- stækkað milta
- aukinn massi rauðra blóðkorna
- frávik í gerð og lögun hvítra blóðkorna
- myndun gallsteina
- nýrnakvillar (m.a. nýrnabólga)
- sjálfsofnæmissjúkdómur, t.d. sarklíki (útbrot, liðverkir, hiti), sermissótt, bólga í fituvef, ofsabjúgur (bólga í vörum, andliti, á hálsi)
- skjaldkirtilssjúkdómar (stækkun skjaldkirtils, þreyta, þyngdartap)
- hækkun járn gilda í líkamanum
- blóðgildi þvagsýru hækka
- sjálfsvígstilraun, andleg skerðing, óráð
- bólga í heyrnar- sjón eða andlitsaugum, samhæfingar- eða jafnvægisröskun
- auknar hreyfingar í meltingarfærum
- fistill (göng frá einu líffæri til annars) (óháð staðsetningu)
- sjúkdómar í munni, þ.m.t. verkur þegar kyngt er
- húðslaki, blöðrumyndun, hárgerð breytist
- röskun á kynlífi

- krampi
- versnun ástands sem er kallað húð- og vöðvabólga (lýsir sér sem húðútbrot sem fylgja máttleysi í vöðvum)
- Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegt ástand húðar en snemmkomin einkenni eru m.a. lasleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- húðútbrot með bólgu (regnbogaroði)
- húðskæningsviðbrögð (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum)

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- heila- og mænusigg\*
- Guillain-Barré heilkenni\*
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))\*
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.

\*Sýnt hefur verið fram á tengsl þessara aukaverkana við þennan lyfjaflokk, en tíðnin fyrir Cimzia er ekki þekkt.

Aðrar aukaverkanir

Þegar Cimzia hefur verið notað til meðferðar við öðrum sjúkdómum hafa eftirfarandi sjaldgæfar aukaverkanir komið fram:

- þrengsli í meltingarvegi (þrengsli einhvers staðar í meltingarvegi)
- stífla í meltingarvegi (teppa í meltingarkerfinu)
- almennt versnandi heilsufar
- fósturlát
- geldsæði (engin sæðisframleiðsla).

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Cimzia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og rörlykju fyrir skammtara á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykju fyrir skammtara í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Áfylltu sprautuna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í eitt skipti að hámarki 10 daga varið ljósi. Í lok tímabilsins **verður að nota eða farga** áfylltu sprautunni.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislit, skýjuð eða inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Cimzia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er certolizumab pegol. Hver rörlykja fyrir skammtara inniheldur 200 mg af certolizumabi pegoli í einum ml.
- Önnur innihaldsefni eru natriumasetat, natriumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá „Cimzia inniheldur natriumasetat og natriumklóríð” í kafla 2).

### Lýsing á útliti Cimzia og pakkningastærðir

Cimzia er stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara sem er tilbúin til notkunar. Rörlykju fyrir skammtara á að nota með ava sem er rafvélrænn búnaður til inndælingar. Búnaðurinn er ekki meðfylgjandi. Lausnin er tær til ópallýsandi, litlaus til gul.

Hver pakkning af Cimzia inniheldur:

- tvær rörlykjur fyrir skammtara og
- tvær sprittþurrkur (til að hreinsa stungustaðinn).

Pakkningar með 2 rörlykjum fyrir skammtara og 2 sprittþurrkum, fjölpakkning með 6 (3 pakkningar með 2) rörlykjum fyrir skammtara og 6 (3 pakkningar með 2) sprittþurrkum og fjölpakkning með 10 (5 pakkningar með 2) rörlykjum fyrir skammtara og 10 (5 pakkningar með 2) sprittþurrkum eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

#### България

Ю СИ БИ 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

#### 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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í { MM/ÁÁÁÁ }.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## NOTKUNARLEIÐBEININAR FYRIR INNDÆLINGU CIMZIA Í RÖRLYKJU FYRIR SKAMMTARA

### Mikilvægar upplýsingar

Lestu leiðbeiningarnar hér á eftir vandlega – í þeim er lýst hvernig eigi að gefa inndælingu með Cimzia í rörlykju fyrir skammtara. Rörlykja fyrir skammtara er einnig kallað „lyfið“.

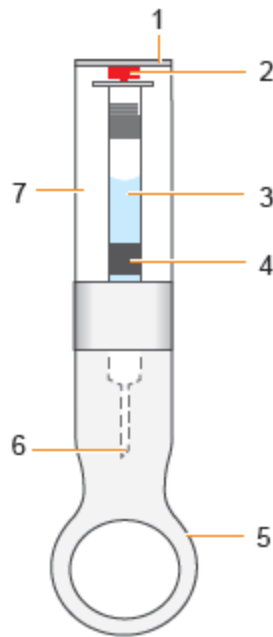
- Lyfið á að nota með rafvélbúnaði til inndælingar sem kallaður er ava og er ekki meðfylgjandi.
- **Þú verður einnig að lesa allar leiðbeiningarnar í ava notendahandbókinni.**

Þú getur séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða einhver annar (umönnunaraðili).

Ef lækinn segir að þú getur sprautað þig sjálf/sjálfur þarftu fyrst að fá viðeigandi þjálfun.

- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur kennir þér hvernig eigi að gefa lyfið með inndælingu.
- Ef eitthvað er óljóst – skaltu leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Lyfið: rörlykja fyrir skammtara



1. Hetta
2. Skammtavísir
3. Sprauta
4. Upplýsingaflaga
5. Nálarhetta
6. Nál (fyrir innan hettuna)
7. Bolur

## Inndælingarbúnaður: ava



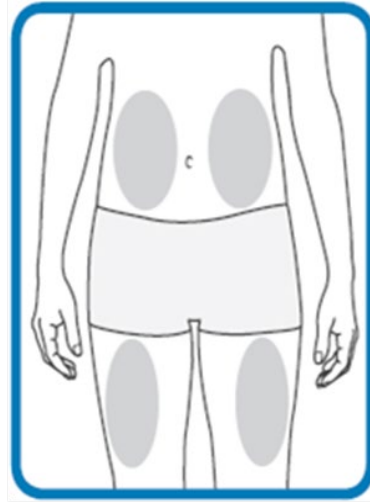
1.  Straumrofi (on/off)
2.  Starthnappur (byrja/hlé)
3. Rölykja/Inndælingarop
4. Húðnemi (húðneminn skynjar hvenær inndælingaropið er komið í snertingu við húðina).
5. Snúningstakki (til að stilla hraða inndælingarinnar)
6. Upplýsingagluggi
7. Fyrir micro USB-tengi

### 1. Undirbúningur

- Taktu Cimzia pakkninguna úr kæli.
  - Ef innsigli vantar eða hefur verið rofið – skaltu ekki nota pakkninguna og hafa samband við lyfjafræðing.
- Taktu eftirfarandi úr Cimzia pakkningunni og leggðu á hreinan, sléttan flöt:
  - Eina eða tvær rörlykjur, fer eftir ávísuðum skammti
  - Eina eða tvær sprittþurrkur
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu og öskjunni. Ekki skal nota Cimzia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Láttu lyfið ná stofuhita. Það tekur 30 til 45 mínútur. Það dregur úr óþægindum við inndælinguna.
  - Ekki hita lyfið – leyfðu því að hitna af sjálfu sér.
  - Notaður þurrar hreinan klút til þess að þurrka hugsanlegan raka af rörlykjunni.
- Þú skalt ekki taka nálarhettuna af fyrr en ava gefur merki um það.
- Þvoðu hendurnar vandlega.

## 2. Val og undirbúningur á stungustað

- Veldu stað á læri eða kvið.



- Veldu nýjan stungustað í hvert skipti sem inndæling er gefin.
  - Ekki gefa lyfið á svæði þar sem húðin er rauð, marín eða þar sem hersli er í húð.
  - Þríðdu stungustaðinn með sprittþurrkunni, þurrkaðu með hringlaga hreyfingum út frá miðjunni
  - Snertu ekki svæðið aftur áður en inndælingin er gefin.

## 3. Inndæling

- Ef þú ert ekki viss um hvernig eigi að standa að inndælingunni skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- Ekki má hrista lyfið.
- Ekki á að nota lyfið ef það hefur dottið eftir að það hefur verið tekið úr öskjunni.
- Kveiktu á ava:
  - Ýttu á  (straumrofann (on/off)) í 1 sekúndu eða þangað til ljós kemur í gluggann og þú heyrir hljóð.
  - „Hello“ birtist í 2 sekúndur – það þýðir að kveikt hefur verið á ava.
- ava sýnir þá:
  - Skammtinn sem þú átt að fá og hve oft þú þarft að sprauta honum
  - Síðan koma eftirfarandi skilaboð, „Inspect and then insert medication“ (Skoðaðu og settu síðan lyfið inn“).



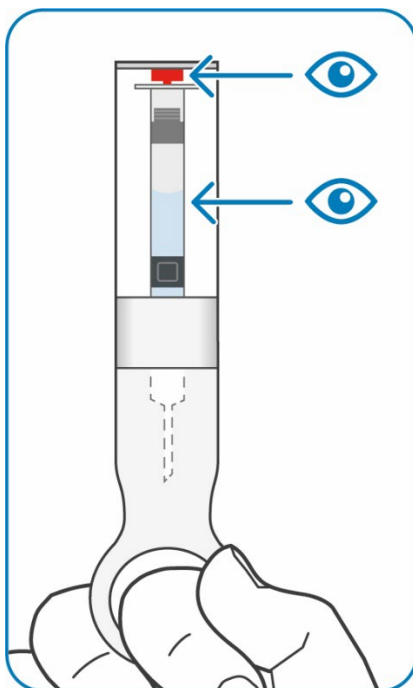
Skoðaðu lyfið inni í bolnum.

- Ekki á að nota lausnina ef hún er mislit, skýjuð eða ef þú sérð agnir í henni.
- Þú gætir séð loftbólur - það er eðlilegt. Inndæling á lausn undir húð með loftbólum er skaðlaus.

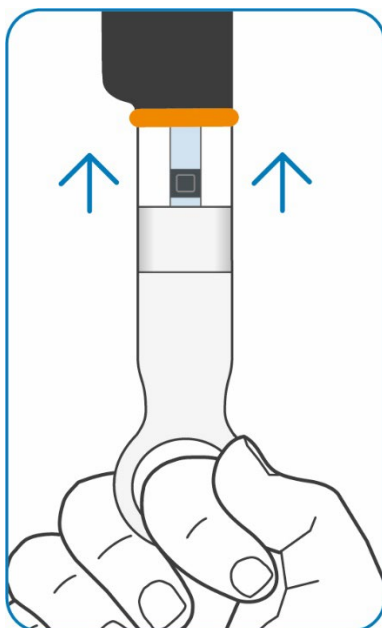


Athugaðu hvort rauði skammtavísirinn sé efst í rörlykjunni.

- Rörlykjan inniheldur 1 ml af Cimzia og er ekki alveg full – það er eðlilegt.
- Ekki taka nálarhettuna af strax.

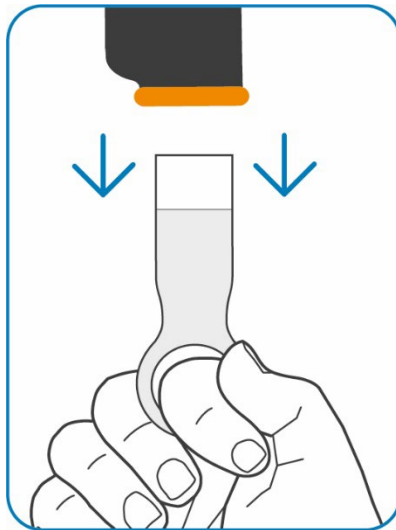


- Ýttu endanum með flötu hettunni ákveðið inn í inndælingaropið á botni ava – ýttu þangað til þú heyrir smell.
  - Ekki snúa rörlykjunni – hún hefur sérstaka lögun þannig að hún passar fullkomlega.

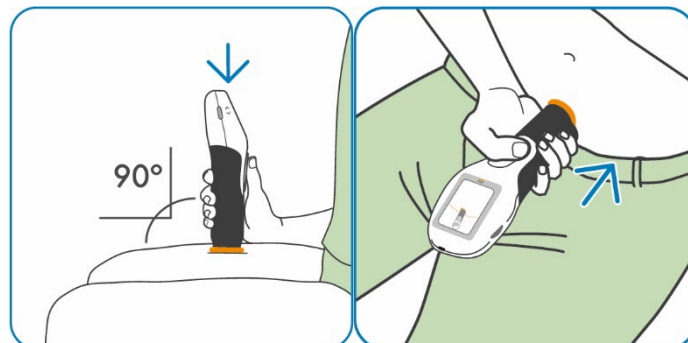


- Slepptu nálarhettunni – þá getur ava athugað hvort lyfið sé nothæft. Ekki taka nálarhettuna af.
  - „Medication accepted“ (Lyf í lagi) birtist ef það á við.
  - Eftir stutt hlé þrýstir ava rörlykjunni sjálfkrafa áfram inn.
- Nú sést inndælingarhraðinn.
  - Þú getur breytt hraðanum með því að nota snúningshjólið á hliðinni á ava.
  - Þú getur valið „slowest“ (hægast), „slow“ (hægt), „fast“ (hratt) eða „fastest“ (hraðast) – þetta stjórnar hraða inndælingarinnar og á að velja (og breyta) eftir því sem þér finnst þægilegast. Læknirinn getur leiðbeint þér.
- Nú birtist textinn „Remove and save needle cap“ (Taktu nálarhettuna af og geymdu hana).
  - Þú skalt aðeins taka hana af þegar komið er að inndælingu.
- Þegar þú ert tilbúin/tilbúinn taktu þá nálarhettuna af með því að toga ákveðið niður.

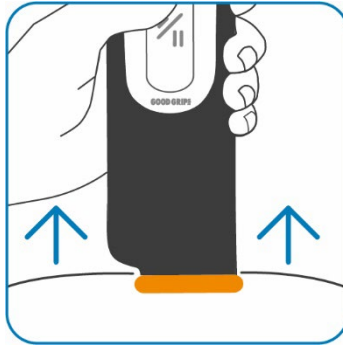
- Þegar nálarhettan hefur verið fjarlægð verður að gefa inndælinguna innan 5 mínútna. Engin þörf er á að flýta sér í inndælinguna – 5 mínútur er rúmur tími. Tíminn sem eftir er birtist í glugganum.
- **Geymdu nálarhettuna** – þú þarft á henni að halda síðar til að fjarlægja notað lyf úr ava.



- Komdu þér fyrir í þægilegri sitjandi stöðu fyrir inndælinguna.
  - Reyndu að slaka á þá eru minni líkur á að þú finnir fyrir óþægindum.
- Appelsínuguli húðneminn á að snúa að inndælingarstaðnum.
  - ava á að snúa hornrétt að húðinni þannig að þú horfir beint í gluggann. Þetta tryggir að rétt sé staðið að inndælingunni.
  - Snúðu ava þannig að þú getir án óþæginda náð til  takkans (byrja/hlé) án þess að hreyfa ava.



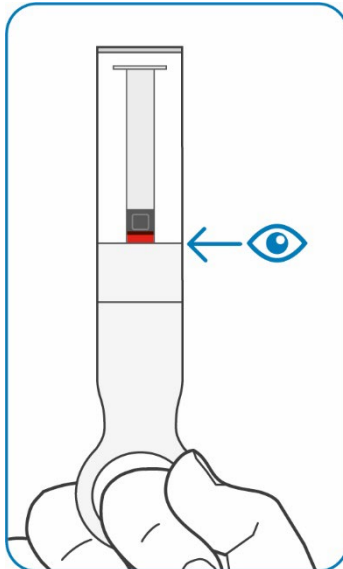
- Þegar ava hefur verið komið fyrir þétt upp að húðinni, sýnir glugginn „When ready press > once“ (Þegar þú ert tilbúin/tilbúinn, ýttu þá á > einu sinni).
- Þrýstu á  takkann (byrja/hlé).
  - Meðan á inndælingu stendur skaltu halda ava áfram þétt upp að húðinni.
  - Ekki færa ava frá húðinni meðan á inndælingunni stendur til að tryggja að þú fáið allan skammtinn.
  - Ef ava er í ógáti fært frá húðinni meðan á inndælingu stendur hættir inndælingin sjálfkrafa og nálin fer aftur inn í ava. Til að ljúka inndælingunni:
    - o Endurtaktu þrep 2 (Val og undirbúningur á stungustað) og veldu annan stungustað
    - o Þrýstu upp þétt upp að húðinni og byrjaðu inndælinguna aftur, síðan skaltu
      - o Ýta á  takkann (byrja/hlé).
- Ef þú ert ekki viss um hvernig eigi að standa að inndælingunni skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing. Ekki reyna að endurtaka inndælinguna án þess að ræða við lækinn eða lyfjafræðing.
- Þegar inndælingunni er lokið birtast skilaboð í gluggann sem segja „Injection complete. Please remove from skin“ (Inndælingu lokið, taktu tækið af húðinni) – þú getur tekið ava frá húðinni.



- Notaðu grisju til að þrýsta á stungustaðinn í nokkrar sekúndur:
  - Ekki nudda stungustaðinn.
  - Þú getur hulið stungustaðinn með plástri ef nauðsyn krefur.
- Eftirfarandi skilaboð birtast „Needle uncapped! Handle with care!“ (Nálin óvarin! Sýndu aðgát við meðhöndlun) og „Please replace needle cap“ (Láttu nálarhettuna aftur á) þar til nálarhettan hefur verið sett aftur á.
- Láttu nálarhettuna aftur á.
- Slepptu nálarhettunni þannig að notað lyf þrýstist út úr ava.
- Þegar „Remove and discard used medication“ (Fjarlægðu og fleygðu notuðu lyfi) birtist skaltu taka lyfið út með því að nota nálarhettuna.

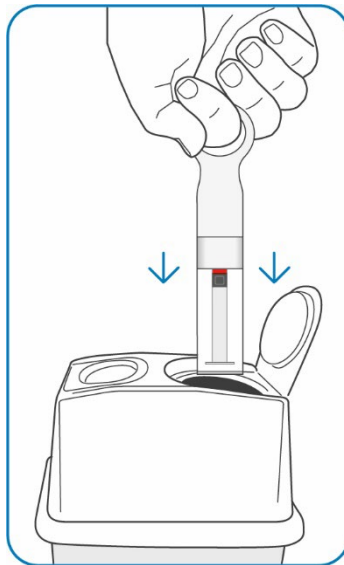


Athugaðu hvort rauði skammtavísirinn sé við botn rörlykjunnar – það sýnir að þú hafir fengið alla inndælinguna. Ef skammtavísirinn er ekki við botninn skaltu hafa samband við lyfjafræðing.



#### 4. Að lokinni notkun

- Ekki á að nota rörlykjuna aftur
- Eftir inndælingu á tafarlaust að fleygja notuðu rörlykjunni í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- Geymdu ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef þú þarft að fá aðra inndælingu samkvæmt fyrirmælum læknisins:
  - Birtast skilaboðin „You have 1 injection left“ (Þú átt eftir að fá eina inndælingu) í glugganum.
  - Endurtaktu inndælinguna frá þrepi 2.



- Geymdu ava í geymsluöskjunni eftir notkun.