

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

Certolizumab pegol er et Fab'-fragment av et rekombinant, humanisert antistoff mot tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ ) uttrykt i *Escherischia coli* og konjugert til polyetylenglykol (PEG).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar til opaliserende, fargeløs til gul oppløsning. pH i oppløsningen er ca. 4,7.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Revmatoid artritt

Cimzia er, i kombinasjon med metotreksat (MTX), indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig respons på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat. Cimzia kan gis som monoterapi ved intoleranse for metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende RA hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat eller andre DMARDs.

Det er vist at Cimzia gitt i kombinasjon med metotreksat reduserer progresjonshastigheten av skade i ledd målt vha. røntgen, og forbedrer den fysiske funksjonen.

#### Aksial spondylartritt

Cimzia er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv aksial spondylartritt, som omfatter:

#### *Ankyloserende spondylitt (også kjent som Bekhterevs sykdom eller radiografisk aksial spondylartritt)*

Voksne med alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har hatt tilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

#### *Aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt (også kjent som ikke-radiografisk aksial spondylartritt)*

Voksne med alvorlig, aktiv aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonanstomografi (MRI), og som ikke har hatt tilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor NSAIDs.

### Psoriasisartritt

Cimzia er, i kombinasjon med metotreksat, indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har hatt tilstrekkelig respons på tidligere DMARD-behandling.

Cimzia kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

### Plakkpsoriasis

Cimzia er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater til systemisk behandling.

Se pkt. 5.1 for detaljer om terapeutiske effekter.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal igangsettes og gjøres under tilsyn av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander som Cimzia er indisert for. Pasientene skal gis et spesielt pasientkort.

### Dosering

#### Revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondylartritt, plakkpsoriasis

##### Ladningsdose

Anbefalt startdose av Cimzia til voksne pasienter er 400 mg (gitt som 2 subkutane injeksjoner à 200 mg) ved uke 0, 2 og 4. Ved revmatoid artritt og psoriasisartritt bør metotreksat fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

##### Vedlikeholdsdose

###### *Revmatoid artritt*

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med revmatoid artritt 200 mg annenhver uke. Så snart klinisk respons er bekreftet, kan en alternativ vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke vurderes. Metotreksat bør fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

###### *Aksial spondylartritt*

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med aksial spondylartritt 200 mg annenhver uke eller 400 mg hver 4. uke. Etter minst 1 års behandling med Cimzia hos pasienter med opprettholdt remisjon, kan en redusert vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1).

###### *Psoriasisartritt*

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med psoriasisartritt 200 mg annenhver uke. Så snart klinisk respons er bekreftet, kan en alternativ vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke vurderes. Metotreksat bør fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

For indikasjonene som er angitt ovenfor tyder tilgjengelige data på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling bør revurderes nøye hos pasienter som ikke viser noen tegn til klinisk effekt innen de første 12 ukene av behandlingen.

###### *Plakkpsoriasis*

Etter startdosen er vedlikeholdsdosen av Cimzia til voksne pasienter med plakkpsoriasis 200 mg annenhver uke. En dose på 400 mg annenhver uke kan vurderes hos pasienter med utilstrekkelig respons (se pkt. 5.1).

Tilgjengelige data hos voksne med plakkpsoriasis tyder på at en klinisk respons vanligvis oppnås innen 16 ukers behandling. Fortsatt behandling bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på

klinisk effekt innen de første 16 ukene av behandlingen. Noen pasienter med en innledende delvis respons kan senere bli bedre ved fortsatt behandling utover 16 uker.

#### Uteglemt dose

Pasienter som går glipp av en dose bør rådes til å injisere den neste dosen med Cimzia så snart de husker det og deretter fortsette å injisere de påfølgende dosene slik de har blitt informert om.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pediatrisk populasjon (< 18 år)*

Sikkerhet og effekt av Cimzia hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

##### *Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Dosejustering er ikke nødvendig. Populasjonsfarmakokinetiske analyser har ikke vist noen effekt av alder (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Cimzia er ikke undersøkt i disse pasientgruppene. Det kan ikke gis doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Det totale innholdet (1 ml) i den ferdigfylte sprøyten skal gis kun som subkutan injeksjon. Egnede injeksjonssteder kan være låret eller magen.

Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikken kan pasientene selv injisere ved å bruke den ferdigfylte sprøyten, dersom legen mener at dette er formålstjenlig og det gis medisinsk oppfølging ved behov. Den ferdigfylte sprøyten med kanyleskjold skal kun håndteres av helsepersonell. Legen bør diskutere med pasienten om hvilken av injeksjonsmetodene som egner seg best.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis eller opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infeksjoner

Pasienter må følges nøye med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner, inkludert tuberkulose, før, under og etter behandling med Cimzia. Fordi eliminering av certolizumab pegol kan ta opptil 5 måneder, bør oppfølgingen fortsette ut denne perioden (se pkt. 4.3).

Behandling med Cimzia må ikke igangsettes hos pasienter med en aktiv infeksjon av klinisk betydning, inkludert kroniske eller lokale infeksjoner, før infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon mens de får behandling med Cimzia bør følges nøye. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon bør administrering av Cimzia utsettes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise forsiktighet når bruk av Cimzia overveies hos pasienter med tidligere gjentatte eller opportunistiske infeksjoner eller med underliggende forhold som kan gjøre pasienten predisponert for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Pasienter med revmatoid artritt kan pga. sykdommen og samtidig behandling mangle typiske symptomer på infeksjon, inkludert feber. Tidlig påvisning av alle infeksjoner, spesielt atypiske, kliniske presentasjoner av alvorlig infeksjon, er derfor avgjørende for å minimere forsinkelser i diagnostisering og oppstart av behandling.

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis og tuberkulose (inkludert miliær, disseminert og ekstrapulmonal sykdom) og opportunistiske infeksjoner (f.eks. histoplasmose, nocardia, candidiasis), er rapportert hos pasienter som får Cimzia. Noen av disse tilfellene har ført til dødsfall.

#### Tuberkulose

Før oppstart av behandling med Cimzia må alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfeksjon. Denne utredningen bør omfatte detaljert sykdomshistorie hos pasienter med en personlig historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for pasienter med aktiv tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunosuppressiv behandling. Egnede screeningtester, f.eks. tuberkulinhudtest og røntgen av brystregionen, bør gjøres hos alle pasienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales at disse testene registreres i pasientkortet. Forskrivende lege bør være klar over risikoen for falske negative resultater i tuberkulinhudtester, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte.

Dersom aktiv tuberkulose er diagnostisert før eller under behandling, må behandling med Cimzia ikke igangsettes eller behandlingen må avbrytes (se pkt. 4.3).

Dersom en inaktiv (latent) tuberkulose mistenkes, bør en spesialist innen behandling av tuberkulose konsulteres. I alle tilfellene som er beskrevet nedenfor, bør nytte/risiko-forholdet av Cimzia-behandlingen vurderes svært nøye.

Dersom det er diagnostisert en latent tuberkulose, må det igangsettes egnet antituberkulosebehandling i henhold til lokale anbefalinger før oppstart av behandling med Cimzia.

Bruk av antituberkulosebehandling bør også overveies før oppstart av Cimzia hos pasienter med tidligere latent eller aktiv tuberkulose der det ikke er bekreftet adekvat behandling, og hos pasienter med betydelige risikofaktorer for tuberkulose til tross for negativ test for latent tuberkulose. Biologiske tester for tuberkulose-screening bør overveies før oppstart av Cimzia-behandling dersom det foreligger en potensiell latent tuberkuloseinfeksjon, uten hensyn til BCG-vaksinasjon.

Til tross for tidligere eller samtidig profylaktisk behandling av tuberkulose, har det forekommet tilfeller av aktiv tuberkulose hos pasienter som behandles med TNF-antagonister, inkludert Cimzia. Enkelte pasienter som har gjennomgått en vellykket behandling av aktiv tuberkulose har utviklet tuberkulose på nytt under behandling med Cimzia.

Pasienter skal instrueres i å søke medisinsk hjelp hvis det oppstår tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tap av muskler og fett/vekttap, lett feber, likegyldighet) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon under eller etter behandling med Cimzia.

#### Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) har forekommet hos pasienter som er kroniske bærere av dette viruset (dvs. positive for overflateantigen) og som fikk behandling med TNF-antagonister, inkludert certolizumab pegol. Noen av tilfellene har resultert i dødsfall.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med Cimzia. Pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon bør konsultere lege med ekspertise innen behandling av HBV.

Bærere av HBV som trenger behandling med Cimzia bør overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter at behandlingen er avsluttet. For bærere av HBV finnes det ikke adekvate data vedrørende antiviral behandling samtidig med TNF-antagonister, for å hindre HBV-reaktivering. Hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering bør Cimzia-behandlingen stoppes og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes.

### Maligniteter og lymfoproliferativ sykdom

Den potensielle rollen av behandling med TNF-antagonist ved utvikling av maligniteter er ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når behandling med TNF-antagonist overveies hos pasienter med tidligere malignitet eller når det overveies å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet.

Med kunnskapen som finnes i dag kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med en TNF-antagonist har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi eller andre maligniteter.

I kliniske studier med Cimzia og andre TNF-antagonister er det rapportert flere tilfeller av lymfom og andre maligniteter hos pasienter som fikk TNF-antagonister enn hos kontrollpasienter som fikk placebo (se pkt. 4.8). Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av leukemi hos pasienter som har fått behandling med en TNF-antagonist. Det er en økt underliggende risiko for lymfom og leukemi hos pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv inflammatorisk sykdom som gjør risikovurderingen mer komplisert.

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere maligniteter, eller med pasienter som fortsetter behandlingen etter å ha utviklet maligniteter under behandling med Cimzia.

### *Hudkreft*

Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter som har fått behandling med TNF-antagonister, inkludert certolizumab pegol (se pkt. 4.8). Det anbefales regelmessig undersøkelse av huden, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for hudkreft.

### *Maligniteter i pediatrik populasjon*

Etter markedsføring er det rapportert maligniteter, noen av dem fatale, hos barn, ungdom og yngre voksne (opptil 22 år) som har fått behandling med TNF-antagonister (behandlingsstart i alderen  $\leq 18$  år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte et mangfold av ulike maligniteter og omfattet sjeldne maligniteter som vanligvis forbindes med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister kan ikke utelukkes.

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) hos pasienter som har fått behandling med TNF-antagonister. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har et svært aggressivt sykdomsforløp og har vanligvis dødelig utfall. De fleste rapporterte tilfellene med TNF-antagonister oppsto hos ungdom og unge, voksne menn med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Nesten alle disse pasientene hadde fått behandling med de immunsuppressive legemidlene azatioprin og/eller 6-merkaptopurin samtidig med en TNF-antagonist ved eller før diagnosetidspunktet. Risiko for utvikling av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Cimzia kan ikke utelukkes.

### Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

I en eksplorativ klinisk studie der en annen TNF-antagonist, infliksimab, ble undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble ytterligere maligniteter, for det meste i lunge eller hode og hals, rapportert hos pasienter behandlet med infliksimab, sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Alle pasienter var tidligere storrøykere. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av en TNF-antagonist hos KOLS-pasienter, og også hos pasienter med økt risiko for malignitet på grunn av mye røyking.

### Kongestiv hjertesvikt

Cimzia er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det sett forverret kongestiv hjertesvikt og økt dødelighet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller av kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter med revmatoid artritt som har fått Cimzia. Cimzia bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandling med Cimzia må avbrytes hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Hematologiske reaksjoner

Pancytopeni, inkludert aplastisk anemi, er sjelden rapportert ved bruk av TNF-antagonister. Hematologiske bivirkninger, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f.eks. leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), er rapportert ved bruk av Cimzia (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer som tyder på bloddyskrasier eller infeksjon (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, pallor) mens de bruker Cimzia. Det bør overveies om behandlingen med Cimzia bør avbrytes hos pasienter med bekreftede signifikante hematologiske avvik.

### Nevrologiske hendelser

Bruk av TNF-antagonister har vært forbundet med sjeldne tilfeller av nye eller forverrede kliniske symptomer og/eller radiografiske holdepunkter for demyeliniserende sykdom, inkludert multipel sklerose. Hos pasienter som allerede har eller nylig har fått demyeliniserende sykdom bør fordelene og risikoen ved behandling med TNF-antagonister vurderes nøye før oppstart av behandling med Cimzia. Sjeldne tilfeller av nevrologisk sykdom, inkludert sykdom med krampeanfoll, nevritt og perifer nevropati, er rapportert hos pasienter som er behandlet med Cimzia.

### Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har i sjeldne tilfeller vært rapportert etter bruk av Cimzia. Noen av disse reaksjonene oppsto etter første administrering av Cimzia. Dersom det oppstår alvorlige reaksjoner bør administrering av Cimzia avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangssettes.

Det er begrensede data vedrørende bruk av Cimzia hos pasienter som har fått en alvorlig overfølsomhetsreaksjon på en annen TNF-antagonist, og forsiktighet må utvises hos disse pasientene.

### Overfølsomhet for lateks

Kanylebeskyttelsen på innsiden av den avtagbare hetten på Cimzia ferdigfylte sprøyte inneholder et derivat av lateks (naturgummi) (se pkt. 6.5). Kontakt med lateks (naturgummi) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme for lateks. Ingen lateks-proteiner med antigeneffekt er hittil detektert i den avtagbare kanyleheten på Cimzia ferdigfylt sprøyte. En potensiell risiko for overfølsomhetsreaksjoner kan likevel ikke utelukkes fullstendig hos personer som er følsomme for lateks.

### Immunsuppresjon

Fordi tumornekrosefaktor (TNF) medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, er det en mulighet for at TNF-antagonister, inkludert Cimzia, kan forårsake immunsuppresjon og dermed påvirke vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter.

### Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan føre til dannelse av antinukleære antistoffer (ANA) og, mindre hyppig, til utvikling av et lupuslignende syndrom (se pkt. 4.8). Effekten av langtidsbehandling med Cimzia på utvikling av autoimmun sykdom er ikke kjent. Dersom en pasient utvikler symptomer som tyder på et lupuslignende syndrom etter behandling med Cimzia, må behandlingen avbrytes. Cimzia er ikke spesifikt undersøkt i en pasientgruppe med lupus (se pkt. 4.8).

### Vaksinering

Pasienter som behandles med Cimzia kan få vaksiner, med unntak av levende vaksiner. Det er ingen data vedrørende respons på levende vaksiner eller sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får Cimzia. Levende vaksiner bør ikke administreres samtidig med Cimzia.

I en placebokontrollert klinisk studie hos pasienter med revmatoid artritt, ble en tilnærmet lik antistoffrespons sett for Cimzia og placebo når pneumokokkpolysakkaridvaksine og influensavaksine ble gitt samtidig med Cimzia. Pasienter som fikk Cimzia samtidig med metotreksat, hadde en lavere humoral respons enn pasientene som kun fikk Cimzia. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

### Samtidig bruk av andre biologiske forbindelser

Alvorlige infeksjoner og nøytropeni er rapportert i kliniske studier ved samtidig bruk av anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28-modulator) og en annen TNF-antagonist, etanercept, men det var ingen tilleggseffekt sammenlignet med TNF-antagonistbehandling alene. På grunn av egenskapene til bivirkningene som er sett ved kombinasjonsbehandling med en annen TNF-antagonist med enten abatacept eller anakinra, kan lignende toksisitet også oppstå ved kombinasjon av anakinra eller abatacept og andre TNF-antagonister. Bruk av certolizumab pegol i kombinasjon med anakinra eller abatacept er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med sikkerheten av kirurgiske inngrep hos pasienter som behandles med Cimzia. Halveringstiden av certolizumab pegol på 14 dager bør tas i betraktning dersom det planlegges et kirurgisk inngrep. En pasient som må gjennomgå kirurgi under behandling med Cimzia bør følges nøye opp med hensyn til infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes.

### Tester med aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)

Interferens med enkelte koagulasjonstester er sett hos pasienter som er behandlet med Cimzia. Cimzia kan forårsake feilaktig forhøyede resultater i aPTT-tester hos pasienter uten koagulasjonsforstyrrelser. Denne effekten er sett med PTT-lupus antikoagulant (LA)-test og "Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate"-tester fra Diagnostica Stago og "HemosIL APTT-SP liquid" og "HemosIL lyophilised silica"-tester fra Instrumentation Laboratories. Andre aPTT-tester kan også bli påvirket. Det er ingen holdepunkter for at behandling med Cimzia påvirker koagulasjon *in vivo*. Etter at pasienten har fått Cimzia bør tolkning av unormale koagulasjonsresultater gjøres med forsiktighet. Det er ikke sett interferens med trombintid (TT)- og protrombintid (PT)-tester.

### Eldre pasienter

I de kliniske studiene var det en tilsynelatende høyere forekomst av infeksjoner blant personer i alderen  $\geq 65$  år, sammenlignet med yngre personer, selv om det er begrenset erfaring. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter, og spesielt med hensyn til forekomst av infeksjoner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, ble det vist at samtidig behandling med metotreksat, kortikosteroider, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller analgetika ikke påvirker farmakokinetikken til certolizumab pegol.

Kombinasjon av certolizumab pegol og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av Cimzia og metotreksat hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til metotreksat. I en studie-til-studie-sammenligning syntes farmakokinetikken til certolizumab pegol å være lik den som tidligere er sett hos friske individer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Bruk av sikker prevensjon bør overveies for kvinner i fertil alder. Kvinner som planlegger å bli gravide, bør overveie å fortsette å bruke prevensjon i minst fem måneder etter avsluttet behandling med Cimzia grunnet eliminasjonshastigheten (se pkt. 5.2), men behov for behandling av kvinnen skal også tas i betraktning (se under).

### Graviditet

Prospektivt innhentede data fra mer enn 1300 graviditeter eksponert for Cimzia ved kjente graviditetsutfall, inkludert mer enn 1000 graviditeter eksponert under første trimester, indikerer ikke potensial for misdannelser forårsaket av Cimzia. Ytterligere data innhentes, da den tilgjengelige kliniske erfaringen fortsatt er for begrenset til å konkludere med at det ikke er økt risiko assosiert med administrasjon av Cimzia under graviditet.



Dyrestudier med bruk av et anti-rotte-TNF $\alpha$  fra gnager, viste ingen holdepunkter for nedsatt fertilitet eller fosterskade. Disse er imidlertid utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet hos mennesker (se pkt. 5.3). På grunn av hemming av TNF $\alpha$  kan administrering av Cimzia under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Prekliniske studier tyder på en lav eller neglisjerbar grad av overføring av et homologt Fab-fragment av certolizumab pegol (uten Fc-del) over placenta (se pkt. 5.3).

I en klinisk studie ble 16 kvinner behandlet med certolizumab pegol (200 mg annenhver uke eller 400 mg hver 4. uke) under graviditet. Plasmakonsentrasjoner av certolizumab pegol målt hos 14 spedbarn ved fødsel var under kvantifiseringsgrensen i 13 prøver; én var 0,042 mikrogram/ml med et spedbarn/mor-plasmaforhold ved fødsel på 0,09 %. Ved uke 4 og uke 8 var konsentrasjonen hos alle spedbarn under kvantifiseringsgrensen. Den kliniske signifikansen av lave nivåer av certolizumab pegol hos spedbarn er ukjent. Det er anbefalt å vente minst fem måneder etter morens siste Cimzia-dose under graviditeten før administrasjon av levende eller svekkede vaksiner (f.eks. BCG-vaksine), med mindre fordelene med vaksinasjon klart overgår den teoretiske risikoen ved administrasjon av levende eller svekkede vaksiner for spedbarnet.

#### Amming

I en klinisk studie hos 17 ammende kvinner behandlet med Cimzia, ble minimal overføring av certolizumab pegol observert fra plasma til morsmelk. Prosentandelen av maternal dose med certolizumab pegol som når et spedbarn i en periode på 24 timer, ble anslått å være 0,04 % til 0,30 %. I tillegg, ettersom certolizumab pegol er et protein som brytes ned i mage- og tarmkanalen etter peroral administrasjon, forventes den absolutte biotilgjengeligheten å være svært lav hos spedbarn som ammes.

Cimzia kan derfor benyttes ved amming.

#### Fertilitet

Effekt på målinger av spermimotoilitet og en tendens til redusert spermietall hos hanner av gnagere er sett, uten merkbar effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

I en klinisk studie der effekten av certolizumab pegol på parametre for sædkvalitet ble vurdert, ble 20 friske menn randomisert til å få enten én enkeltdose subkutant av 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I den 14-ukers oppfølgingsperioden ble det ikke sett noen effekt av certolizumab pegol på parametre for sædkvalitet, sammenlignet med placebo.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Cimzia kan ha en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet (inkludert vertigo, synsforstyrrelser og fatigue) kan forekomme etter administrering av Cimzia (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### Revmatoid artritt

Cimzia er undersøkt hos 4049 pasienter med revmatoid artritt i kontrollerte og åpne studier i opptil 92 måneder.

I de placebokontrollerte studiene hadde pasientene som fikk Cimzia en ca. fire ganger så lang varighet av eksponering sammenlignet med placebogruppen. Forskjellen i eksponering skyldes hovedsakelig at pasientene som fikk placebo hadde større sannsynlighet for å trekke seg tidligere fra studien. I tillegg var det i studiene RA-I og RA-II et krav om at ikke-responderne skulle trekkes ved uke 16, og de fleste av disse fikk placebo.

Andelen av pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i de kontrollerte studiene var 4,4 % for pasienter som ble behandlet med Cimzia og 2,7 % for pasienter som fikk placebo.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var i kategorien infeksjøs og parasittære sykdommer, og ble rapportert hos 14,4 % av pasientene som fikk Cimzia og 8,0 % av pasientene som fikk placebo, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, rapportert hos 8,8 % av pasientene som fikk Cimzia og 7,4 % av pasientene som fikk placebo, og hud- og underhudssykdommer, rapportert hos 7,0 % av pasientene som fikk Cimzia og 2,4 % av pasientene som fikk placebo.

#### Aksial spondylartritt

Cimzia ble innledningsvis undersøkt hos 325 pasienter med aktiv aksial spondylartritt (inkludert ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt) i den kliniske studien AS001 i opptil 4 år. Studien omfattet en 24 ukers placebokontrollert fase, etterfulgt av en 24 ukers doseblindet periode og en 156 ukers åpen behandlingsperiode. Cimzia ble deretter undersøkt hos 317 pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt i en placebokontrollert studie over 52 uker (AS0006). Cimzia ble også undersøkt hos pasienter med aksial spondylartritt (inkludert ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt) i en klinisk studie i opptil 96 uker. Studien omfattet en 48 ukers åpen innkjøringsperiode (n=736), etterfulgt av en 48 ukers placebokontrollert periode (n=313) for pasienter med opprettholdt remisjon (C-OPTIMISE). Cimzia ble også undersøkt i en 96 ukers åpen studie hos 89 pasienter med aksial spondylartritt (axSpA) og som tidligere hadde hatt dokumentert oppblussing av anterior uveitt. I alle 4 studiene var sikkerhetsprofilen for disse pasientene i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved revmatoid artritt og tidligere erfaring med Cimzia.

#### Psoriasisartritt

Cimzia ble undersøkt hos 409 pasienter med psoriasisartritt i den kliniske studien PsA001 i opptil 4 år. Studien omfattet en 24 ukers placebokontrollert fase, etterfulgt av en 24 ukers doseblindet periode og en 168 ukers åpen behandlingsperiode. Sikkerhetsprofilen for pasienter med psoriasisartritt som ble behandlet med Cimzia var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved revmatoid artritt og tidligere erfaring med Cimzia.

#### Plakkpsoriasis

Cimzia ble undersøkt hos 1112 pasienter med psoriasis i kontrollerte og åpne studier i opptil 3 år. I fase III-programmet ble start- og vedlikeholdsperioden etterfulgt av en 96-ukers åpen behandlingsperiode (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilene ved langvarig behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke og Cimzia 200 mg annenhver uke var stort sett sammenlignbare og i overensstemmelse med tidligere erfaring med Cimzia.

I kontrollerte kliniske studier til og med uke 16 var andelen pasienter med alvorlige bivirkninger 3,5 % for Cimzia og 3,7 % for placebo.

Andelen pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i de kontrollerte kliniske studiene var 1,5 % for pasienter som ble behandlet med Cimzia og 1,4 % for pasienter som fikk placebo.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert til og med uke 16, tilhørte følgende organsystemklasser: Infeksjøs og parasittære sykdommer, rapportert hos 6,1 % av pasientene på Cimzia og 7 % av pasientene på placebo, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, rapportert hos 4,1 % av pasientene på Cimzia og 2,3 % av pasientene på placebo, og hud- og underhudssykdommer, rapportert hos 3,5 % av pasientene på Cimzia og 2,8 % av pasientene på placebo.

## Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger hovedsakelig basert på erfaring fra de placebokontrollerte kliniske studiene og erfaring etter markedsføring som minimum har en "mulig" årsakssammenheng med Cimzia er listet i tabell 1 nedenfor, i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvens er definert i følgende kategorier: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring**

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Bakterieinfeksjoner (inkludert abscess), virusinfeksjoner (inkludert herpes zoster, papillomavirus, influensa)
	Mindre vanlige	Sepsis (inkludert multiorgansvikt, septisk sjokk), tuberkulose (inkludert miliær, disseminert og ekstrapulmonal sykdom), soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Maligniteter i blod og lymfatiske organer (inkludert lymfom og leukemi), svulster i solide organer, ikke-melanom hudkreft, lesjoner i forstadier til cancer (inkludert oral leukoplaki, melanocyt-nevus), benigne tumorer og cyster (inkludert hudpapillom)
	Sjeldne	Gastrointestinale svulster, melanom
	Ikke kjent	Merkelcellekarsinom*, Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Forstyrrelser i eosinofile, leukopeni (inkludert nøytropeni, lymfopeni)
	Mindre vanlige	Anemi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytose
	Sjeldne	Pancytopeni, splenomegali, erytrocytose, unormal morfologi hos hvite blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Vaskulitter, lupus erythematosus, legemiddeloverfølsomhet (inkludert anafylaktisk sjokk), allergiske sykdommer, positiv for autoantistoffer
	Sjeldne	Angioødem, sarkoidose, serumsyke, pannikulitt (inkludert erythema nodosum), forverring av symptomer på dermatomyositt**
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Thyroideaforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Ubalanse i elektrolytter, dyslipidemi, appetittforstyrrelser, vektendring
	Sjeldne	Hemosiderose
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst og forstyrrelser i sinnsstemning (inkludert symptomer forbundet med dette)
	Sjeldne	Selvmoedsforsøk, delirium, nedsatt mental funksjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine (inkludert migrene), sanseforstyrrelser
	Mindre vanlige	Perifere nevropatier, svimmelhet, tremor
	Sjeldne	Krampeanfall, inflammasjon i hjernenerver, nedsatt koordinasjon eller balanse
	Ikke kjent	Multipel sklerose*, Guillain-Barrés syndrom*
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert svekket syn), betennelse i øye og øyelokk, lakrimasjonsforstyrrelser

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Kardiomyopater (inkludert hjertesvikt), iskemisk koronar arteriesykdom, arytmier (inkludert atrieflimmer), palpitasjoner
	Sjeldne	Perikarditt, atrioventrikulær blokk
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Hemoragi eller blødning (lokalisert hvor som helst), hyperkoagulasjon (inkludert tromboflebitt, lungeemboli), synkope, ødem (inkludert perifert, faciale), ekkymose (inkludert hematom, petekier)
	Sjeldne	Cerebrovaskulær hendelse, arteriosklerose, Raynauds sykdom, livedo reticularis, teleangiectasi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Astma og relaterte symptomer, pleuravæske og -symptomer, tette respirasjonsveier og inflammasjon i respirasjonsveiene, hoste
	Sjeldne	Interstitiell lungesykdom, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Ascites, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, betennelse i gastrointestinaltraktus (lokalisert hvor som helst), stomatitt, dyspepsi, abdominal utspiling, tørrhet i munn og svelg
	Sjeldne	Odynofagi, økte tarmbevegelser
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt (inkludert økte leverenzymmer)
	Mindre vanlige	Hepatopati (inkludert cirrhose), kolestase, økt bilirubin i blodet
	Sjeldne	Kolelitiasis
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Alopeci, nye utbrudd eller forverring av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) og relaterte tilstander, dermatitt og eksem, svettekjertelforstyrrelser, sår i huden, fotosensitivitet, akne, misfarging av huden, tørr hud, tørre negler og neglesengforstyrrelser
	Sjeldne	Hudeksfoliasjon og -deskvamasjon, bulløse tilstander, forstyrrelser i hårstrukturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erythema multiforme**, lichenoid reaksjoner
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelsykdommer, økt kreatinkinase i blodet
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, symptomer i blære og urinrør
	Sjeldne	Nefropati (inkludert nefritt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Forstyrrelser i menstruasjonssyklus og blødningsforstyrrelser i uterus (inkludert amenoré), brystsykdommer
	Sjeldne	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber, smerte (lokalisert hvor som helst), asteni, pruritus (lokalisert hvor som helst), reaksjoner på injeksjonsstedet
	Sjeldne	Fistel (lokalisert hvor som helst)
	Mindre vanlige	Frysninger, influensalignende sykdom, endret temperaturpersepsjon, nattesvetting, flushing
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet, forlenget koagulasjonstid

Organsystem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Økt urinsyre i blodet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Hudskader, svekket tilheling

\*Disse hendelsene er relatert til klassen av TNF-antagonister, men forekomsten ved bruk av certolizumab pegol er ikke kjent.

\*\*Disse hendelsene er relatert til klassen av TNF-antagonister.

Følgende bivirkninger er i tillegg sett mindre hyppig ved bruk av Cimzia ved andre indikasjoner: gastrointestinal stenose og -obstruksjoner, generell svekkelse av fysisk helse, spontanabort og azospermi.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksjoner

Insidensraten for nye tilfeller av infeksjoner i placebokontrollerte kliniske studier med revmatoid artritt var 1,03 per pasientår for alle Cimzia-behandlede pasienter og 0,92 per pasientår for placebobehandlede pasienter. Infeksjonene var først og fremst øvre luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner og herpesvirusinfeksjoner (se pkt. 4.3 og 4.4).

I de placebokontrollerte kliniske studiene med revmatoid artritt var det flere nye tilfeller av alvorlig infeksjon i gruppene som fikk behandling med Cimzia (0,07 per pasientår, alle doser), sammenlignet med placebo (0,02 per pasientår). De hyppigste alvorlige infeksjonene var pneumoni og tuberkuloseinfeksjoner. Alvorlige infeksjoner omfattet også invasive opportunistiske infeksjoner (f.eks. pneumocystose, fungal øsofagitt, nocardiose og disseminert herpes zoster). Det er ingen holdepunkter for økt risiko for infeksjoner ved vedvarende eksponering over tid (se pkt. 4.4).

Forekomsten av nye tilfeller av infeksjoner i placebokontrollerte kliniske studier ved psoriasis var 1,37 per pasientår for alle Cimzia-behandlede pasienter og 1,59 per pasientår for pasienter som fikk placebo. Infeksjonene besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner og virusinfeksjoner (inkludert herpesinfeksjoner). Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår hos Cimzia-behandlede pasienter. Ingen alvorlige infeksjoner ble rapportert hos pasienter som fikk placebo. Det er ingen holdepunkter for økt risiko for infeksjoner ved vedvarende eksponering over tid.

#### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Med unntak av ikke-melanom hudkreft, ble det sett 121 maligniteter, inkludert fem tilfeller av lymfom, i kliniske studier med Cimzia ved revmatoid artritt, der totalt 4049 pasienter ble behandlet. Dette tilsvarer 9277 pasientår. Tilfellene av lymfom forekom med en insidensrate på 0,05 per 100 pasientår og melanom med en insidensrate på 0,08 per 100 pasientår ved behandling med Cimzia i kliniske studier med revmatoid artritt (se pkt. 4.4). Ett tilfelle av lymfom ble også sett i den kliniske fase III-studien med psoriasisartritt.

Med unntak av ikke-melanom hudkreft, ble det sett 11 maligniteter, inkludert ett tilfelle av lymfom, i kliniske studier med Cimzia ved psoriasis, der totalt 1112 pasienter ble behandlet. Dette tilsvarer 2300 pasientår.

#### Autoimmunitet

I de pivotale studiene med revmatoid artritt: For personer som var ANA-negative i utgangspunktet, utviklet 16,7 % av dem som ble behandlet med Cimzia positive ANA-titre, sammenlignet med 12,0 % av personene i placebogruppen. For personer som var anti-dsDNA-negative i utgangspunktet utviklet 2,2 % av dem som ble behandlet med Cimzia positive anti-dsDNA-titre, sammenlignet med 1,0 % av personene i placebogruppen. I både placebokontrollerte studier og åpne oppfølgingsstudier med revmatoid artritt, ble tilfeller av lupuslignende syndrom rapportert mindre hyppig. Det er i sjeldne tilfeller rapportert andre immunmedierte tilstander, men årsakssammenhengen med Cimzia er ikke kjent. Påvirkningen av langvarig behandling med Cimzia på utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de placebokontrollerte kliniske studiene med revmatoid artritt utviklet 5,8 % av pasientene som fikk behandling med Cimzia reaksjoner på injeksjonsstedet, som erytem, kløe, hematom, smerter, hevelse eller blåmerker, sammenlignet med 4,8 % av pasientene som fikk placebo. Smerter på injeksjonsstedet ble observert hos 1,5 % av pasientene som fikk behandling med Cimzia, der ingen av tilfellene førte til at pasienten ble trukket fra studien.

### Forhøyet kreatinfosfokinase

Hyppigheten av forhøyet kreatinfosfokinase (CPK) var generelt høyere hos pasienter med aksial spondylartritt (axSpA) enn i populasjonen med RA. Hyppigheten økte både hos pasientene som fikk placebo (2,8 % vs. 0,4 % i populasjonene med henholdsvis axSpA og RA) og hos pasientene som fikk Cimzia (4,7 % vs. 0,8 % i populasjonene med henholdsvis axSpA og RA). Økningene i CPK i axSpA-studien var hovedsakelig lette til moderate, forbigående og av ukjent klinisk betydning. Det var ingen tilfeller der pasienten ble trukket fra studien.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke sett noen dosebegrensende toksisitet i kliniske studier. Gjentatte doser på opptil 800 mg subkutan og 20 mg/kg intravenøst er blitt administrert. Ved overdosering er det anbefalt at pasienten følges nøye med tanke på bivirkninger og uønskede effekter, og at egnet symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ )-hemmere, ATC-kode: L04A B05.

#### Virkningsmekanisme

Cimzia har høy affinitet til humant TNF $\alpha$  og bindes med en dissosiasjonskonstant (KD) på 90 pM. TNF $\alpha$  er et viktig proinflammatorisk cytokin med en sentral rolle i inflammatoriske prosesser. Cimzia nøytraliserer TNF $\alpha$  selektivt (IC<sub>90</sub> på 4 ng/ml for inhibering av humant TNF $\alpha$  i *in vitro* L929 murin fibrosarkom-cytotoksitetstester), men nøytraliserer ikke lymfotoksin- $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Det er vist at Cimzia nøytraliserer membranassosiert og løselig humant TNF $\alpha$  på en doseavhengig måte. Inkubering av monocytter med Cimzia førte til en doseavhengig inhibering av lipopolysakkarid (LPS)-indusert TNF $\alpha$ - og IL1 $\beta$ -produksjon i humane monocytter.

Cimzia inneholder ikke en Fc-region, som vanligvis finnes i et fullstendig antistoff, og binder derfor ikke komplement eller forårsaker antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet *in vitro*. Det inducerer ikke apoptose *in vitro* i humane perifere monocytter eller lymfocytter fra blod, eller nøytrofil degranulering.

## Klinisk effekt

### Revmatoid artritt

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i to randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier med pasienter  $\geq 18$  år med aktiv revmatoid artritt som var diagnostisert i henhold til ACR (American College of Rheumatology)-kriteriene, RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID II). Hver av pasientene hadde  $\geq 9$  ledd med hevelse og ømhet og hadde en aktiv RA i minst 6 måneder før utgangspunktet. Cimzia ble gitt subkutant i kombinasjon med metotreksat peroralt i minimum 6 måneder med stabile doser på minst 10 mg per uke i to måneder i begge studiene. Det er ingen erfaring med Cimzia i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) enn metotreksat.

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt hos voksne pasienter med aktiv RA som ikke tidligere var behandlet med DMARDs, i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk studie (C-EARLY). Pasientene i C-EARLY-studien var  $\geq 18$  år og hver av dem hadde  $\geq 4$  ledd med hevelse og ømhet og måtte ha fått diagnosen moderat til alvorlig aktiv og progredierende RA i løpet av det siste året (definert ved klassifiseringskriteriene i 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)). Ved utgangspunktet hadde pasientene en gjennomsnittlig tid siden diagnose på 2,9 måneder og var ikke tidligere behandlet med DMARDs (inkludert metotreksat). For både Cimzia- og placebogruppen ble metotreksat påbegynt i uke 0 (10 mg/uke), dosen titrert opp til maksimal tolerert dose innen uke 8 (min. 15 mg/uke, maks. 25 mg/uke var tillatt) og opprettholdt gjennom studien (gjennomsnittlig dose metotreksat etter uke 8 for placebo og Cimzia var henholdsvis 22,3 mg/uke og 21,1 mg/uke).

**Tabell 2**      **Beskrivelse av kliniske studier**

<b>Studie-nummer</b>	<b>Pasient-antall</b>	<b>Aktivt doseringsregime</b>	<b>Formål med studien</b>
RA-I (52 uker)	982	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg eller 400 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade. Primære endepunkter: ACR 20 ved uke 24 og endring fra utgangspunktet i mTSS ved uke 52
RA-II (24 uker)	619	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg eller 400 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade. Primært endepunkt: ACR 20 ved uke 24.
C-EARLY (til 52 uker)	879	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade hos pasienter som ikke tidligere var behandlet med DMARDs. Primært endepunkt: andel pasienter med opprettholdt remisjon* ved uke 52.

mTSS: "modified Total Sharp Score"

\*Opprettholdt remisjon ved uke 52 er definert som DAS28(ESR)  $< 2,6$  både ved uke 40 og uke 52.

### Tegn og symptomer

Resultatene i de kliniske studiene RA-I og RA-II er vist i tabell 3. Det ble oppnådd statistisk signifikant større ACR 20-respons og ACR 50-respons fra henholdsvis uke 1 og uke 2 i begge de kliniske studiene, sammenlignet med placebo. Responsene ble opprettholdt ut uke 52 (RA-I) og 24 (RA-II). Av de 783 pasientene som i utgangspunktet var randomisert til aktiv behandling i RA-I, fullførte 508 pasienter 52 uker med placebokontrollert behandling og gikk inn i den åpne forlengelsesstudien. Av disse fullførte 427 pasienter 2 år med åpen oppfølging og ble dermed eksponert for Cimzia i totalt 148 uker. Den observerte responsraten for ACR 20 ved dette tidspunktet var 91 %. Reduksjonen (RA-I) i DAS28 (ESR) fra utgangspunktet var også signifikant større ( $p < 0,001$ ) ved uke 52 (RA-I) og uke 24 (RA-II), sammenlignet med placebo, og ble opprettholdt i 2 år i den åpne forlengelsesstudien for RA-I.

**Tabell 3 ACR-respons i de kliniske studiene RA-I og RA-II**

Respons	Studie RA-I Metotreksat-kombinasjon (24 og 52 uker)		Studie RA-II Metotreksat-kombinasjon (24 uker)	
	Placebo + MTX n=199	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke n=393	Placebo + MTX n=127	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke n=246
<b>ACR 20</b>				
Uke 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Uke 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Uke 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Uke 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Uke 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Uke 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
”Major clinical response” <sup>a</sup> .	1 %	13 %**		

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

<sup>a</sup>. ”Major clinical response” er definert som oppnådd ACR 70-respons ved hver vurdering i en sammenhengende 6-månedersperiode.

p-verdier for sammenligning av behandlingene er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling og region er inkludert.

Responsraten (%) er basert på antall pasienter som bidrar med informasjon (n) på det aktuelle endepunktet og tidspunktet, og dette antallet kan være forskjellig fra n.

I C-EARLY-studien ble det primære og de viktigste sekundære endepunktene nådd. De viktigste resultatene fra studien er presentert i tabell 4.

**Tabell 4: C-EARLY-studien: prosentandel av pasientene med opprettholdt remisjon og opprettholdt lav sykdomsaktivitet ved uke 52**

Respons	Placebo+MTX n=213	Cimzia 200 mg + MTX n=655
<b>Opprettholdt remisjon*</b> (DAS28(ESR) < 2,6 både ved uke 40 og uke 52)	15,0 %	28,9 %**
<b>Opprettholdt lav sykdomsaktivitet</b> (DAS28(ESR) ≤ 3,2 både ved uke 40 og uke 52)	28,6 %	43,8 %**

\*Primært endepunkt i C-EARLY-studien (til uke 52)

Fullt analysesett, imputasjon av manglende verdier for ikke-respondere.

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

p-verdien ble beregnet ved bruk av en logistisk regresjonsmodell med faktorer for behandling, region og tid siden RA-diagnose ved utgangspunktet (≤ 4 måneder vs. > 4 måneder)

Pasienter i Cimzia + metotreksatgruppen hadde en større reduksjon fra utgangspunktet i DAS28(ESR) enn placebo + metotreksatgruppen. Dette ble sett så tidlig som uke 2 og fortsatte til og med uke 52 (p < 0,001 ved hvert besøk). Vurdering av remisjon (DAS28(ESR) < 2,6), status for lav sykdomsaktivitet (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR 50 og ACR 70 per besøk viste at behandling med Cimzia + metotreksat førte til raskere og høyere respons enn behandling med placebo+metotreksat. Disse resultatene ble opprettholdt i 52 uker ved behandling hos personer som ikke tidligere var behandlet med DMARDs.



### Radiografisk respons

I RA-I ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i mTSS og dens komponenter, erosjonsscore og score for reduksjon av leddspalter (JSN), ved uke 52, sammenlignet med verdier ved utgangspunktet. Pasienter som fikk Cimzia viste en signifikant mindre radiografisk progresjon ved uke 24 og uke 52 enn pasienter som fikk placebo (se tabell 5). I placebogruppen opplevde 52 % av pasientene ingen radiografisk progresjon (mTSS  $\leq$  0,0) ved uke 52 sammenlignet med 69 % i gruppen som fikk behandling med 200 mg Cimzia.

**Tabell 5** Endringer i løpet av 12 måneder i RA-I

	Placebo + MTX n=199 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n=393 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Gjennomsnittlig forskjell
<b>mTSS</b>			
Uke 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Erosjonsscore</b>			
Uke 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>JSN-score</b>			
Uke 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-verdier var  $< 0,001$  for både mTSS og erosjonsscore og  $\leq 0,01$  for JSN-score ("Joint Space Narrowing"). En ANCOVA ble tilpasset til den rangerte endringen fra utgangsverdien for hver måling, med region og behandling som parametre og rangert utgangsverdi som en kovariat.

Av de 783 pasientene som i utgangspunktet var randomisert til aktiv behandling i RA-I, fullførte 508 pasienter 52 uker med placebokontrollert behandling og gikk inn i den åpne forlengelsesstudien. Vedvarende hemming av progresjon av strukturell skade ble vist i en undergruppe på 449 av disse pasientene som fullførte minst 2 års behandling med Cimzia (RA-I og åpen forlengelsesstudie) og hadde evaluerbare data etter 2 år.

I C-EARLY hemmet Cimzia + metotreksat den radiografiske progresjonen sammenlignet med placebo + metotreksat ved uke 52 (se tabell 6). I placebo+metotreksatgruppen opplevde 49,7 % av pasientene ingen radiografisk progresjon (endring i mTSS  $\leq 0,5$ ) ved uke 52 sammenlignet med 70,3 % i gruppen som fikk Cimzia + metotreksat ( $p < 0,001$ ).

**Tabell 6** Radiografisk endring ved uke 52 i studien C-EARLY

	Placebo + MTX n=163 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n=528 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Forskjell*
<b>mTSS</b>			
Uke 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
<b>Erosjonsscore</b>			
Uke 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<b>JSN-score</b>			
Uke 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografisk sett med lineær ekstrapolering.

\* Hodges-Lehmann punkttestimat for forskjellen og 95 % asymptotisk (Moses) konfidensintervall.

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

p-verdien ble beregnet ved bruk av en ANCOVA-modell for rangeringene, med behandling, region og tid siden RA-diagnose ved utgangspunktet ( $\leq 4$  måneder vs.  $> 4$  måneder) som parametre og rangert utgangsverdi som en kovariat.

### Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater

I RA-I og RA-II rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon, vurdert ved hjelp av spørreskjemaet "Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)" og i trøtthet (fatigue) rapportert ved bruk av "Fatigue Assessment Scale (FAS)" fra i uke 1 og til slutten av studien sammenlignet med placebo. I begge de kliniske studiene rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikant større forbedringer i SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og alle delscore. Forbedringer i fysisk funksjon og HRQoL ble opprettholdt i 2 år i den åpne forlengelsesstudien for RA-I. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte statistisk signifikante forbedringer i "Work Productivity Survey" sammenlignet med placebo.

I C-EARLY rapporterte pasienter som ble behandlet med Cimzia + metotreksat signifikante forbedringer i smerte ved uke 52 sammenlignet med placebo + metotreksat, vurdert ved bruk av "Patient Assessment of Arthritis Pain" (PAAP) – 48,5 vs. - 44,0 (gjennomsnitt ved bruk av minste kvadraters metode) ( $p < 0,05$ ).

### Klinisk studie DoseFlex

Effekten og sikkerheten av to doseringsregimer (200 mg annenhver uke og 400 mg hver 4. uke) av Cimzia versus placebo ble undersøkt i en 18-ukers åpen innkjøringsperiode og en 16-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt diagnostisert i henhold til ACR-kriteriene, og som ikke hadde en tilstrekkelig respons på metotreksat.

Pasientene fikk ladningsdoser av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av 200 mg Cimzia annenhver uke i løpet av den første, åpne perioden. Respondere (som oppnådde ACR 20) ved uke 16 ble ved uke 18 randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke, 400 mg Cimzia hver 4. uke eller placebo i kombinasjon med metotreksat i ytterligere 16 uker (total studievarighet, 34 uker). Disse tre gruppene var likt fordelt med hensyn til klinisk respons etter den aktive innkjøringsperioden (ACR 20, 83-84 % ved uke 18).

Det primære endepunktet for studien var ACR 20-responsrate ved uke 34. Resultatene ved uke 34 er vist i tabell 7. For begge Cimzia-regimene ble det vist vedvarende klinisk respons som var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved uke 34. Endepunktet ACR 20 ble nådd med både 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg hver 4. uke.

**Tabell 7 ACR-respons i den kliniske studien DoseFlex ved uke 34**

Behandlingsregime uke 0-16	Cimzia 400 mg + MTX ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke		
	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke	Cimzia 400 mg + MTX hver 4. uke
Randomisert, dobbeltblindet behandlingsregime uke 18-34	n=69	n=70	n=69
ACR 20	45 %	67 %	65 %
p-verdi*	N/A	0,009	0,017
ACR 50	30 %	50 %	52 %
p-verdi*	N/A	0,020	0,010
ACR 70	16 %	30 %	38 %
p-verdi*	N/A	0,052	0,005

N/A: Ikke relevant

\*p-verdier ved sammenligning av 200 mg Cimzia vs. placebo og 400 mg Cimzia vs. placebo er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling er inkludert.

Aksial spondylartritt (undergrupper med ikke-radiografisk aksial spondylartritt og ankyloserende spondylitt)

AS001

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i én multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AS001) med 325 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aktiv aksial spondylartritt av minst 3 måneders varighet, definert ved "Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria" for aksial spondylartritt. Den totale populasjonen med aksial spondylartritt omfattet undergrupper med og uten (ikke-radiografisk aksial spondylartritt [nr-axSpA]) radiografisk påvist ankyloserende spondylitt (også kjent som radiografisk aksial spondylartritt). Pasientene hadde aktiv sykdom definert ved "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index" (BASDAI)  $\geq 4$ , ryggmerter  $\geq 4$  på en numerisk skala ("Numeric Rating Scale", NRS) fra 0 til 10 og økt CRP eller sakroiliitt påvist ved MR. Pasientene måtte ha vært intolerante overfor eller hatt utilstrekkelig respons på minst ett NSAID. Totalt 16 % av pasientene hadde tidligere vært eksponert for en TNF-antagonist. Pasientene ble behandlet med en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4 (begge behandlingsgruppene) eller placebo, etterfulgt av enten 200 mg Cimzia annenhver uke eller 400 mg Cimzia hver 4. uke, eller placebo. 87,7 % av pasientene fikk NSAIDs samtidig. Primærendepunktet for effekt var responsrate av ASAS20 ved uke 12. Den 24 ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte behandlingsperioden i studien ble etterfulgt av en 24 ukers doseblindet behandlingsperiode og en 156 ukers åpen behandlingsperiode. Maksimal varighet av studien var 204 uker. Alle pasientene fikk Cimzia både i den doseblindede og den åpne oppfølgingsperioden. Totalt 199 personer (61,2 % av de randomiserte personene) fullførte studien til og med uke 204.

*Hovedresultater for effekt*

I den kliniske studien AS001, ble ASAS20-respons ved uke 12 oppnådd hos 58 % av pasientene som fikk 200 mg Cimzia annenhver uke og hos 64 % av pasientene som fikk 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med 38 % av pasientene som fikk placebo ( $p < 0,01$ ). I den totale populasjonen var prosentandelen av ASAS20-responsere klinisk relevant og signifikant høyere for behandlingsgruppen med 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk fra uke 1 til og med uke 24 ( $p \leq 0,001$  ved hvert besøk). Ved uke 12 og 24 var prosentandelen av pasienter med ASAS40-respons høyere i Cimzia-gruppene enn i placebogruppen.

Lignende resultater ble oppnådd både i undergruppen med ankyloserende spondylitt og med ikke-radiografisk aksial spondylartritt. Hos kvinner var ikke ASAS20-respons statistisk signifikant forskjellig fra placebo før etter uke 12.

Forbedringer i ASAS 5/6, delvis remisjon og BASDAI-50 var statistisk signifikant ved uke 12 og uke 24, og vedvarte opptil uke 48 både i den totale populasjonen og i undergruppene. Hovedresultatene for effekt fra den kliniske studien AS001 er vist i tabell 8. Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble forbedringer i alle de tidligere nevnte hovedparametrene for effekt opprettholdt til og med uke 204 både i den totale populasjonen og i undergruppene.

**Tabell 8 Hovedresultatene for effekt i klinisk studie AS001 (prosentandel av pasientene)**

Parameter	Ankyloserende spondylitt		Ikke-radiografisk aksial spondylartritt		Aksial spondylartritt Total populasjon	
	Placebo n=57	Cimzia alle doseringsregimer <sup>(a)</sup> n=121	Placebo n=50	Cimzia alle doseringsregimer <sup>(a)</sup> n=97	Placebo n=107	Cimzia alle doseringsregimer <sup>(a)</sup> n=218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Uke 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Uke 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Uke 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Uke 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
<b>Delvis remisjon<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Uke 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Uke 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

<sup>(a)</sup> Alle doseringsregimer med Cimzia = data fra 200 mg Cimzia gitt annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4 pluss 400 mg Cimzia gitt hver 4. uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter

<sup>(c)</sup> P-verdier for sammenligning av behandlingene er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling og region er inkludert.

<sup>(d)</sup> Fullt analysesett

NA = ikke tilgjengelig

\*p ≤ 0,05, Cimzia vs. placebo

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

### *Bevegelighet i ryggraden*

Bevegelighet i ryggraden ble undersøkt i den dobbeltblinde, placebokontrollerte perioden ved bruk av BASMI ved flere tidspunkter, inkludert ved utgangspunktet, i uke 12 og uke 24. Ved hvert besøk etter utgangspunktet ble det vist klinisk relevante og statistisk signifikante forskjeller mellom pasienter behandlet med Cimzia og pasienter behandlet med placebo. Forskjellen fra placebo hadde en tendens til å være større i undergruppen med nr-axSpA enn i undergruppen med ankyloserende spondylitt, noe som kan skyldes mindre kronisk strukturell skade hos nr-axSpA-pasienter. Forbedringen i BASMI lineær score som var oppnådd ved uke 24 ble opprettholdt til og med uke 204 for pasienter som fortsatt var i studien.

### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater*

I den kliniske studien AS001 rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon vurdert ved hjelp av BASFI, og i smerter vurdert ved hjelp av "Total and Nocturnal Back Pain" NRS-skala, sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i trøtthet (fatigue) uttrykt ved bruk av fatigue-delen av BASDAI, og i helserelatert livskvalitet målt ved bruk av "ankylosing spondylitis QoL" (ASQoL) og SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og alle delscore, sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i aksial spondylartritt-relatert produktivitet på jobb og hjemme, uttrykt ved bruk av "Work Productivity Survey", sammenlignet med placebo. Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble forbedringer i alle de tidligere nevnte parametrene i stor grad opprettholdt til og med uke 204.

### *Hemming av inflammasjon vist ved magnetisk resonanstomografi (MRI)*

I en substudie med billeddiagnostikk hos 153 pasienter ble tegn på inflammasjon vurdert ved bruk av MRI i uke 12 og uttrykt som endring fra utgangspunktet i SPARCC ("Spondyloarthritis Research Consortium of Canada")-score for iliosakralledd og ASspiMRI-a-score i Berlin-modifikasjonene for ryggraden. Ved uke 12 ble det sett signifikant hemming av tegn på inflammasjon både i iliosakralledd og i ryggraden hos pasienter som ble behandlet med Cimzia (alle dosegrupper), i den totale populasjonen med aksial spondylartritt samt i undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

Hos pasientene som fortsatt var i studien og som både hadde utgangsverdier og verdier ved uke 204, ble hemming av tegn på inflammasjon både i iliosakralledd (n=72) og i ryggraden (n=82) i stor grad opprettholdt til og med uke 204 i den totale populasjonen med aksial spondylartritt samt i undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

## C-OPTIMIZE

Effekten og sikkerheten ved dosereduksjon og seponering av behandling hos pasienter med opprettholdt remisjon ble vurdert hos voksne pasienter (18–45 år) med tidlig aktiv axSpA (symptomvarighet kortere enn 5 år), en ASDAS-score på  $\geq 2,1$  (og lignende inklusjonskriterier for sykdom som i AS001-studien) og som hadde utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs eller en intoleranse overfor NSAIDs eller der NSAIDs var kontraindisert. Pasientene omfattet både AS- og nr-axSpA-undergrupper av axSpA, og ble inkludert i en åpen innkjøringsperiode på 48 uker (del A), der alle fikk 3 ladningsdoser av Cimzia 400 mg i uke 0, 2 og 4, etterfulgt av Cimzia 200 mg annenhver uke fra uke 6 til uke 46.

Pasienter som hadde opprettholdt remisjon (definert som inaktiv sykdom (ASDAS  $< 1,3$ ) i en periode på minst 12 uker) og forble i remisjon ved uke 48, ble randomisert til del B og fikk enten Cimzia 200 mg annenhver uke (n=104), Cimzia 200 mg hver 4. uke (dosereduksjon, n=105) eller placebo (seponering av behandling, n=104) i 48 uker.

Den primære effektvariabelen var prosentandelen av pasienter som ikke fikk oppblussing i løpet av del B.

Pasienter som fikk oppblussing i del B, dvs. hadde en ASDAS på  $\geq 2,1$  ved to påfølgende besøk eller ASDAS  $> 3,5$  ved alle besøk i del B, fikk escape-behandling med Cimzia 200 mg annenhver uke i minst 12 uker (med ladningsdose av Cimzia 400 mg i uke 0, 2 og 4 hos pasienter som fikk placebo).

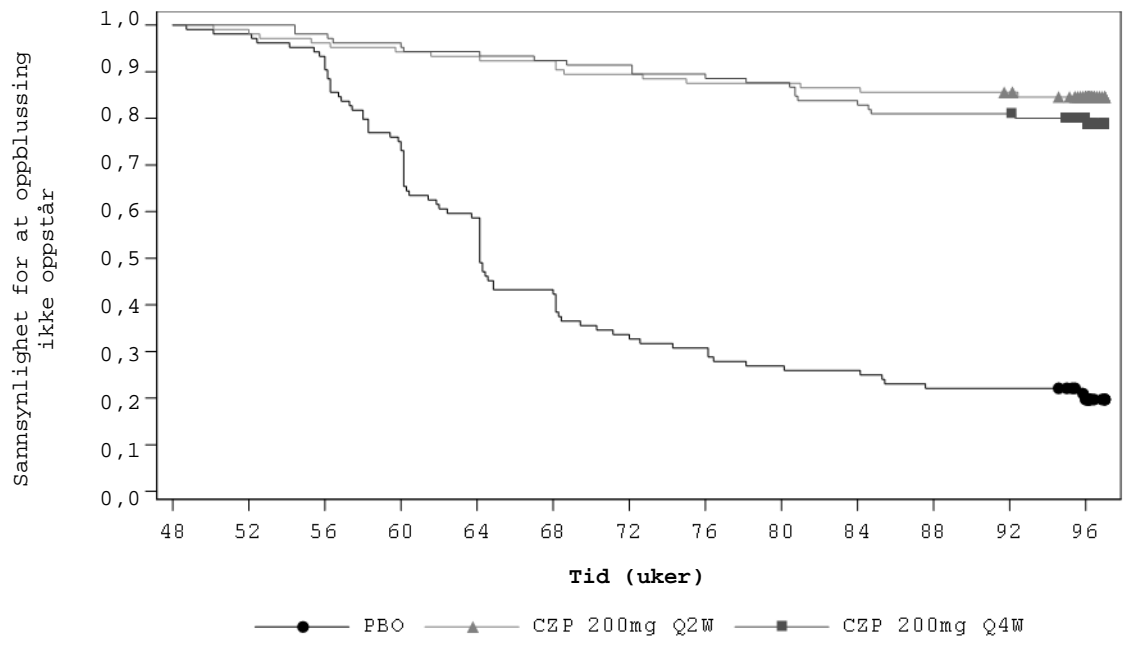
### *Klinisk respons*

Prosentandelen av pasienter som hadde opprettholdt remisjon ved uke 48 i del A var 43,9 % for den totale axSpA-populasjonen, og var tilsvarende i undergruppene nr-axSpA (45,3 %) og AS (42,8 %).

Blant pasientene som ble randomisert til del B (n=313), fikk en statistisk signifikant ( $p < 0,001$ , NRI) høyere andel av pasientene ikke oppblussing når de fortsatte behandlingen med Cimzia 200 mg annenhver uke (83,7 %) eller Cimzia 200 mg hver 4. uke (79,0 %) sammenlignet med seponering av behandlingen (20,2 %).

Forskjellen i tid til oppblussing mellom gruppen der behandlingen ble seponert og hver av gruppene som fikk Cimzia, var statistisk signifikant ( $p < 0,001$  for hver sammenligning) og av klinisk betydning. I placebogruppen startet oppblussing ca. 8 uker etter at Cimzia ble seponert, og de fleste tilfellene av oppblussing oppsto innen 24 uker etter at behandlingen ble seponert (figur 1).

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til oppblussing**



<sup>1</sup>Ikke-responder-imputasjon (NRI) ble brukt. Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter  
 Merk: Tid til oppblussing ble definert som tiden fra datoen for randomisering til datoen for oppblussing. For studiedeltakere som ikke fikk oppblussing, ble tiden til oppblussing sensurert på datoen for uke 96-besøket.

Kaplan-Meier-kurven ble avkortet til 97 uker mens  $< 5\%$  av deltakerne fremdeles var med i studien.

Resultater for del B er vist i tabell 9.

**Tabell 9 Vedlikehold av klinisk respons i del B ved uke 96**

Endepunkter	Placebo (behandling seponert) n=104	CIMZIA 200 mg annenhver uke n=104	CIMZIA 200 mg hver 4. uke n=105
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Del B baseline (uke 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Uke 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
<b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Del B baseline (uke 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Uke 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
<b>BASDAI endring fra del B baseline (uke 48), LS gj.snitt (SE)<sup>2</sup></b>			
Uke 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
<b>ASDAS endring fra del B baseline (uke 48), LS gj.snitt (SE)<sup>2</sup></b>			
Uke 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

<sup>1</sup>Ikke-responder-imputasjon (NRI) ble brukt. Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter

<sup>2</sup>blandet effektmodell med gjentatte målinger (MMRM, mixed model repeated measures) ble brukt.  
 Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter

ASDAS-MI = "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score"-Vesentlig forbedring (Major improvement). ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40= ASAS 40 % responskriterier, SE = Standardfeil.

Merk: ASDAS vesentlig forbedring (Major improvement) er definert som en reduksjon fra baseline på  $\geq 2.0$ .

Merk: Baseline for del A ble brukt som referanse for å definere ASDAS parametre for klinisk forbedring og ASAS-parametre

\* Nominell  $p < 0,001$ , Cimzia versus placebo

#### *Hemming av inflammasjon vist ved magnetisk resonanstomografi (MR)*

I del B ble tegn på inflammasjon vurdert med MR ved uke 48 og ved uke 96 og uttrykt som endring fra baseline i SIJ SPARCC og ASspiMRI-a-score i Berlin-modifikasjonene. Pasienter som hadde opprettholdt remisjon ved uke 48 hadde ingen eller svært lav grad av inflammasjon, og ingen relevant økning i inflammasjon ble observert ved uke 96, uavhengig av behandlingsgruppe.

#### *Ny behandling av pasienter som hadde oppblussing*

I del B fikk 70 % (73/104) av pasienter som fikk placebo, 14 % (15/105) av pasienter behandlet med Cimzia 200 mg hver 4. uke og 6,7 % (7/104) av pasienter behandlet med Cimzia 200 mg annenhver uke oppblussing og ble deretter behandlet med Cimzia 200 mg annenhver uke.

Blant de 15 pasientene som fikk oppblussing i gruppen som fikk Cimzia 200 mg hver 4. uke, fullførte alle pasientene 12 ukers «rescue»-behandling med Cimzia og hadde tilgjengelige ASDAS-data, hvorav 12 (80 %) hadde ASDAS lav sykdomsaktivitet eller inaktiv sykdom (dvs. alle ASDAS  $< 2,1$ ) 12 uker etter gjenopptak av den åpne behandlingen.

Blant de 73 pasientene som fikk oppblussing i gruppen der behandlingen ble seponert, fullførte 71 pasienter 12 ukers «rescue»-behandling med Cimzia og hadde tilgjengelige ASDAS-data, hvorav 64 (90 %) hadde ASDAS lav sykdomsaktivitet eller inaktiv sykdom (dvs. alle ASDAS  $< 2,1$ ) 12 uker etter gjenopptak av den åpne behandlingen.

På grunnlag av resultatene fra C-OPTIMISE, kan en dosereduksjon hos pasienter med opprettholdt remisjon vurderes etter 1 års behandling med Cimzia (se pkt. 4.2). Seponering av Cimzia-behandling er forbundet med høy risiko for oppblussing.

#### Ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA)

Effekten og sikkerheten til Cimzia ble undersøkt i en 52 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AS0006) med 317 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aksial spondylartritt og ryggsmerte av minst 12 måneders varighet. Pasientene måtte oppfylle ASAS-kriteriene for nr-axSpA (ikke inkludert familiehistorie og god respons på NSAIDs), og hatt objektive tegn på inflammasjon indikert ved C-reaktivt proteinnivå (CRP) over øvre grense for normalområde og/eller sakroiliitt påvist ved MR, som indikerer inflammatorisk sykdom (positiv CRP ( $> ULN$ ) og/eller positiv MR), men uten endelig radiografisk bevis på strukturell skade på iliosakralledd. Pasientene hadde aktiv sykdom definert ved BASDAI  $\geq 4$  og ryggsmerte  $\geq 4$  på 0 til 10 NRS. Pasientene måtte ha vært intolerante overfor eller hatt utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs. Pasientene ble behandlet med placebo eller en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av 200 mg Cimzia annenhver uke. Bruk av og dosejustering av legemidler til standard behandling (for eksempel NSAIDs, DMARDs, kortikosteroider, analgetika) var tillatt til enhver tid. Den primære effektvariabelen var stor forbedring i respons på "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score" (ASDAS-MI) ved uke 52. ASDAS-MI-respons ble definert som en ASDAS-reduksjon (forbedring)  $\geq 2,0$  sammenlignet med baseline eller oppnåelse av lavest mulige score. ASAS 40 var et sekundært endepunkt.

Ved baseline hadde 37 % og 41 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (ASDAS  $\geq 2,1, \leq 3,5$ ), og 62 %, og 58 % av pasientene hadde svært høy sykdomsaktivitet (ASDAS  $> 3,5$ ) i henholdsvis Cimzia-gruppen og placebogruppen.

### *Klinisk respons*

Studie AS0006, utført hos pasienter uten radiografiske tegn på inflammasjon i iliosakralleddene, bekreftet effekten som tidligere er demonstrert i denne undergruppen i AS001-studien.

Ved uke 52 oppnådde en statistisk signifikant større andel Cimzia-behandlede pasienter ASDAS-MI respons, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter hadde også forbedringer sammenlignet med placebo for flere av komponentene som inngår i sykdomsaktivitet ved aksial spondylartritt, inkludert CRP. Ved både uke 12 og 52 var ASAS 40-responsene signifikant større enn placebo. De viktigste resultatene er presentert i tabell 10.

**Tabell 10: Respons for ASDAS-MI og ASAS 40 i AS0006 (prosentandel av pasientene)**

Parameter	Placebo N= 158	Cimzia <sup>a</sup> 200 mg annenhver uke N= 159
ASDAS-MI Uke 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Uke 12	11 %	48 %*
Uke 52	16 %	57 %*

<sup>a</sup> Cimzia administrert annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg ved uke 0, 2 og 4

\* p < 0,001

Alle prosentandeler gjenspeiler andelen pasienter som responderte i hele analysesettet.

Ved uke 52 var prosentandelen pasienter som oppnådde ASDAS inaktiv sykdom (ASDAS < 1,3) 36,4 % for Cimzia-gruppen, sammenlignet med 11,8 % for placebogruppen.

Ved uke 52 viste pasienter behandlet med Cimzia en klinisk relevant forbedring i MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig endring fra baseline målt ved minste kvadraters metode (LS) var henholdsvis -2,4, -0,2).

### Psoriasisartritt

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (PsA001) med 409 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aktiv psoriasisartritt av minst 6 måneders varighet, definert ved klassifiseringskriteriene for psoriasisartritt ("Classification Criteria for Psoriatic Arthritis", CASPAR). Pasientene hadde  $\geq 3$  ledd med hevelse og ømhet og økning i akutfase-reaktanter. Pasientene hadde også aktive psoriasislesjoner i huden eller dokumentert tidligere psoriasis og hadde hatt manglende effekt av ett eller flere DMARDs. Tidligere behandling med én TNF-antagonist var tillatt, og 20 % av pasientene var tidligere eksponert for en TNF-antagonist. Pasientene fikk en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4 (begge behandlingsgruppene) eller placebo, etterfulgt av enten 200 mg Cimzia annenhver uke, 400 mg Cimzia hver 4. uke eller placebo annenhver uke. 72,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med NSAIDs, mens 70,2 % fikk samtidig behandling med konvensjonelle DMARDs. De to primære endepunktene var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR20-respons ved uke 12 og endring fra utgangspunktet i "modified Total Sharp Score" (mTSS) ved uke 24. Effekt og sikkerhet av Cimzia hos pasienter med psoriasisartritt der de mest fremtredende symptomene var sakroiliitt eller aksial spondylartritt, er ikke analysert hver for seg. Den 24 ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte behandlingsperioden i studien ble etterfulgt av en 24 ukers doseblindet behandlingsperiode og en 168 ukers åpen behandlingsperiode. Maksimal varighet av studien var 216 uker. Alle pasientene fikk Cimzia både i den doseblindede og den åpne oppfølgingsperioden. Totalt 264 personer (64,5 %) fullførte studien til og med uke 216.



### ACR-respons

Cimzia-behandlede pasienter hadde en statistisk signifikant høyere responsrate for ACR 20 ved uke 12 og uke 24 enn pasientene som fikk placebo ( $p < 0,001$ ). Prosentandelen av ACR 20-respondere var klinisk relevant for behandlingsgruppene som fikk 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk etter utgangspunktet til og med uke 24 (nominell  $p \leq 0,001$  ved hvert besøk). Cimzia-behandlede pasienter hadde også signifikante forbedringer i responsrater for ACR 50 og ACR 70. Ved uke 12 og 24 ble det sett forbedringer i parametre for perifer aktivitet som er karakteristisk for psoriasisartritt (f.eks. antall ledd med hevelse, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt) hos pasienter som ble behandlet med Cimzia (nominell p-verdi  $p < 0,01$ ).

Hovedresultatene for effekt fra den kliniske studien PsA001 er vist i tabell 11.

**Tabell 11 Hovedresultatene for effekt i klinisk studie PsA001 (prosentandel av pasientene)**

<b>Respons</b>	<b>Placebo</b> <b>n=136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg</b> <b>Q2W</b> <b>n=138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b> <b>Q4W</b> <b>n=135</b>
<b>ACR 20</b>			
Uke 12	24 %	58 %**	52 %**
Uke 24	24 %	64 %**	56 %**
<b>ACR 50</b>			
Uke 12	11 %	36 %**	33 %**
Uke 24	13 %	44 %**	40 %**
<b>ACR 70</b>			
Uke 12	3 %	25 %**	13 %*
Uke 24	4 %	28 %**	24 %**
<b>Respons</b>	<b>Placebo</b> <b>n=86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg</b> <b>Q2W</b> <b>n=90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg</b> <b>Q4W</b> <b>n=76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
Uke 12	14 %	47 %***	47 %***
Uke 24	15 %	62 %***	61 %***
Uke 48	N/A	67 %	62 %

<sup>(a)</sup> 200 mg Cimzia gitt annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> 400 mg Cimzia gitt hver 4. uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(c)</sup> Hos individer der minst 3 % av kroppsoverflaten (BSA) er affisert av psoriasis ved utgangspunktet

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

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

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

Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter. Behandlingsforskjell: Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (og korresponderende 95 % KI og p-verdier) er estimert ved bruk av en standard tosidig Walds test for asymptotisk standardfeil. NRI (“Non-responder imputation”)-analyse er benyttet for pasienter som ikke fikk behandling eller hadde manglende data.

Blant 273 pasienter som innledningsvis ble randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke var 237 (86,8 %) fortsatt på denne behandlingen ved uke 48. Av de 138 pasientene som var randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke hadde 92, 68 og 48 pasienter henholdsvis ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-respons ved uke 48. Av de 135 pasientene som var randomisert til 400 mg Cimzia hver 4. uke, hadde 89, 62 og 41 pasienter henholdsvis ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-respons.

Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble responsrater for ACR 20, ACR 50 og ACR 70 opprettholdt til og med uke 216. Dette gjaldt også de andre parametrene for perifer aktivitet (f.eks. antall ledd med hevelse, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt).

### *Radiografisk respons*

I klinisk studie PsA001 ble hemming av progresjonen av strukturell skade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i mTSS (“modified Total Sharp Score”) og dens komponenter, erosjonsscore (ES) og score for reduksjon av leddspalter (JSN) ved uke 24, sammenlignet med verdier ved utgangspunktet. mTSS-score ble modifisert for psoriasisartritt ved å legge til distale interfalangeale ledd i hender. Cimzia-behandling hemmet den radiografiske progresjonen sammenlignet med placebo ved uke 24, målt som endring av total mTSS-score i forhold til utgangspunktet (gjennomsnittlig score ved minste kvadraters metode (LS mean) [ $\pm$ SE] var 0,28 [ $\pm$ 0,07] i placebogruppen, sammenlignet med 0,06 [ $\pm$ 0,06] i alle dosegruppene med Cimzia;  $p=0,007$ ). Hemming av radiografisk progresjon ble opprettholdt med Cimzia-behandling opptil uke 48 i undergruppen av pasienter med høyere risiko for radiografisk progresjon (pasienter med mTSS-score  $> 6$  ved utgangspunktet). Hemming av radiografisk progresjon ble videre opprettholdt opptil uke 216 hos pasientene som fortsatt var i studien.

### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater*

I klinisk studie PsA001 rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon vurdert ved hjelp av spørreskjemaet “Health Assessment Questionnaire – Disability Index” (HAQ-DI) og i smerter vurdert ved bruk av PAAP og i trøtthet (fatigue) rapportert ved bruk av “Fatigue Assessment Scale” (FAS), sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i helserelatert livskvalitet målt ved bruk av psoriasisartritt QoL (PsAQoL) og SF-36 “Physical and Mental Component Summaries” og i psoriasisartritt-relatert produktivitet på jobb og hjemme uttrykt ved bruk av “Work Productivity Survey”, sammenlignet med placebo. Forbedringer i alle de tidligere nevnte parametrene ble opprettholdt til og med uke 216.

### Plakkpsoriasis

Effekt og sikkerhet av Cimzia ble undersøkt i to placebokontrollerte studier (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og én placebokontrollert og aktivt kontrollert studie (CIMPACT) hos pasienter  $\geq 18$  år med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis i minst 6 måneder. Pasientene hadde en PASI-score (“Psoriasis Area og Severity Index“, indeks for utbredelsen og alvorlighetsgraden av psoriasis) på  $\geq 12$ , Utbredelse på kroppsoverflaten (BSA, “body surface area involvement“) på  $\geq 10$  %, PGA (“Physician Global Assessment, samlet legevurdering) på  $\geq 3$ , og var kandidater for systemisk behandling og/eller fototerapi og/eller fotokjemoterapi. Pasienter som var “primære“ ikke-respondere på all tidligere behandling med biologiske legemidler (definert som ingen respons innen de første 12 ukene av behandlingen) ble ekskludert fra fase III-studiene (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Effekten og sikkerheten av Cimzia ble evaluert mot etanercept i CIMPACT-studien.

I studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var de ko-primære endepunktene for effekt andelen pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA “tilhelet“ eller “nesten tilhelet“ (med en reduksjon på minst 2 punkter fra baseline) i uke 16. I CIMPACT-studien var det primære endepunktet for effekt andelen pasienter som oppnådde PASI 75 i uke 12. PASI 75 og PGA i uke 16 var viktige sekundære endepunkter. PASI 90 i uke 16 var et viktig sekundært endepunkt i alle 3 studiene.

I studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 ble henholdsvis 234 pasienter og 227 pasienter evaluert. I begge studiene ble pasienter randomisert til å få placebo eller Cimzia 200 mg annenhver uke (etter en laddningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg annenhver uke. Ved uke 16 fortsatte pasientene som var randomisert til Cimzia og som oppnådde en PASI 50-respons, å få Cimzia opptil uke 48 med samme randomiserte dose. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo og som oppnådde en PASI 50-respons, men ikke PASI 75-respons i uke 16, fikk Cimzia 200 mg annenhver uke (med en laddningsdose av Cimzia 400 mg ved uke 16, 18 og 20). Pasienter med utilstrekkelig respons i uke 16 (ikke-respondere for PASI 50), var kvalifisert til å få åpen behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke i maksimalt 128 uker.

I CIMPACT-studien ble 559 pasienter evaluert. Pasientene ble randomisert til å få placebo eller Cimzia 200 mg annenhver uke (etter en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg annenhver uke opptil uke 16, eller etanercept 50 mg to ganger i uken opptil uke 12. Pasienter som opprinnelig var randomisert til Cimzia som oppnådde en PASI 75-respons ved uke 16, ble randomisert på nytt ut fra deres opprinnelige doseringsplan. Pasienter på Cimzia 200 mg annenhver uke ble randomisert på nytt til Cimzia 200 mg annenhver uke, Cimzia 400 mg hver 4. uke eller placebo. Pasienter på Cimzia 400 mg annenhver uke ble randomisert på nytt til Cimzia 400 mg annenhver uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo. Pasientene ble evaluert på en dobbeltblindet placebokontrollert måte til og med uke 48. Alle forsøkspersonene som ikke oppnådde en PASI 75-respons ved uke 16, ble overført til en "escape-arm" og fikk åpen behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke i maksimalt 128 uker.

I alle de tre studiene ble den blindede 48-ukers vedlikeholdsperioden etterfulgt av en 96-ukers åpen behandlingsperiode for pasientene som var PASI 50-respondere ved uke 48. Alle disse pasientene, inkludert de som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke, startet den åpne behandlingsperioden med Cimzia 200 mg annenhver uke.

Pasientene var hovedsakelig menn (64 %) og av kaukasisk opprinnelse (94 %), med en gjennomsnittsalder på 45,7 år (18-80 år). Av disse var 7,2 %  $\geq$  65 år. Av de 850 pasientene som ble randomisert til å få placebo eller Cimzia i disse placebokontrollerte studiene, hadde 29 % av pasientene ikke tidligere fått systemisk behandling for psoriasis. 47 % hadde tidligere fått fototerapi eller fotokjemoterapi, og 30 % hadde tidligere fått behandling med biologiske legemidler for psoriasis. Av de 850 pasientene hadde 14 % fått minst én TNF-antagonist, 13 % hadde fått en anti-IL-17 og 5 % hadde fått en anti-IL 12/23. Atten prosent av pasientene rapporterte at de hadde psoriasisartritt ved baseline. Gjennomsnittlig PASI-score ved baseline var 20 og varierte fra 12 til 69. PGA-score ved baseline varierte fra moderat (70 %) til alvorlig (30 %). Gjennomsnittlig BSA ved baseline var 25 % og varierte fra 10 % til 96 %.

#### Klinisk respons ved uke 16 og 48

Hovedresultatene fra studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 er presentert i tabell 12.

**Tabell 12: Klinisk respons i studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 ved uke 16 og uke 48**

	Uke 16			Uke 48	
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo n=51	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=95	Cimzia 400 mg Q2W n=88	Cimzia 200 mg Q2W n=95	Cimzia 400 mg Q2W n=88
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <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 %
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo n=49	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=91	Cimzia 400 mg Q2W n=87	Cimzia 200 mg Q2W n=91	Cimzia 400 mg Q2W n=87
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <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 administrert annenhver uke etter en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5-kategoriskala. Kriteriene for behandlingssuksess "tilhelet" (0) eller "nesten tilhelet" (1) var ingen tegn på psoriasis eller normal- til rosafargede lesjoner, ingen fortykning av plakk og ingen til minimal fokal skjelling.

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

Responstrater og p-verdier for PASI og PGA ble estimert ut fra en logistisk regresjonsmodell der manglende data ble imputert ved bruk av multipl imputasjon basert på MCMC-metoden. Forsøkspersoner som ble overført til “escape-arm“ eller ble trukket fra studien (basert på ikke oppnådd PASI 50-respons), ble behandlet som ikke-respondere ved uke 48. Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter. Hovedresultatene fra CIMPACT-studien er presentert i tabell 13.

**Tabell 13: Klinisk respons i CIMPACT-studien ved uke 12 og uke 16**

	Week 12			Etanercept 50 mg BiW n=170	Week 16		
	Placebo n=57	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=165	Cimzia 400 mg Q2W n=167		Placebo n=57	Cimzia 200 mg Q2W n=165	Cimzia 400 mg Q2W n=167
PASI 75	5 %	61,3 % <sup>*,§</sup>	66,7 % <sup>*,§§</sup>	53,3 %	3,8 %	68,2 % <sup>*</sup>	74,7 % <sup>*</sup>
PASI 90	0,2 %	31,2 % <sup>*</sup>	34,0 % <sup>*</sup>	27,1 %	0,3 %	39,8 % <sup>*</sup>	49,1 % <sup>*</sup>
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <sup>b)</sup>	1,9%	39,8 % <sup>**</sup>	50,3 % <sup>*</sup>	39,2 %	3,4 %	48,3 % <sup>*</sup>	58,4 % <sup>*</sup>

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg administrert annenhver uke etter en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5-kategoriskala. Kriteriene for behandlingssuksess “tilhelet“ (0) eller “nesten tilhelet“ (1) var ingen tegn på psoriasis eller normal- til rosafargede lesjoner, ingen fortykning av plakk og ingen til minimal fokal skjelling.

<sup>\*</sup> Cimzia vs. placebo:  $p < 0,0001$ .

<sup>§</sup> Cimzia 200 mg annenhver uke viste ingen bedre effekt (“non-inferiority“) enn etanercept 50 mg to ganger i uken (forskjellen mellom etanercept og Cimzia 200 mg annenhver uke var på 8,0 %, 95 % KI -2,9, 18,9, basert på en forhåndsdefinert non-inferioritetsmargin på 10 %).

<sup>§§</sup> Cimzia 400 mg annenhver uke hadde bedre effekt enn etanercept 50 mg to ganger i uken ( $p < 0,05$ )

<sup>\*\*</sup> Cimzia versus placebo  $p < 0,001$ . Responstrater og p-verdier er basert på en logistisk regresjonsmodell. Manglende data ble imputert ved bruk av multipl imputasjon basert på MCMC-metoden. Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter.

I alle 3 studier var responstraten for PASI 75 signifikant høyere for Cimzia sammenlignet med placebo fra uke 4.

Begge dosene av Cimzia viste effekt sammenlignet med placebo uavhengig av alder, kjønn, kroppsvekt, BMI, varighet av psoriasis sykdommen, tidligere systemisk behandling og tidligere behandling med biologiske legemidler.

#### Opprettholdelse av respons

I en integrert analyse av CIMPACT-1 og CIMPACT-2, blant pasienter som var PASI 75-respondere ved uke 16 og som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke (n=134 av 175 randomiserte deltakere) eller Cimzia 200 mg annenhver uke (n=132 av 186 randomiserte deltakere), var respons ved uke 48 opprettholdt hos henholdsvis 98,0 % og 87,5 %. Blant pasienter som oppnådde PGA-klassifiseringen “tilhelet“ eller “nesten tilhelet“ ved uke 16 og som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke (n=103 av 175) eller Cimzia 200 mg annenhver uke (n=95 av 186), var respons ved uke 48 opprettholdt hos henholdsvis 85,9 % og 84,3 %.

Etter ytterligere 96 uker med åpen behandling (uke 144) ble opprettholdelse av respons evaluert. Av alle randomiserte forsøkspersoner falt 21 % ut av studien før uke 144 og kunne ikke følges opp videre. Hos ca. 27 % av forsøkspersonene som fullførte studien, og som mellom uke 48 og 144 gikk inn i den åpne behandlingen med Cimzia 200 mg annenhver uke, ble dosen økt til Cimzia 400 mg annenhver uke for å opprettholde respons. I en analyse der alle pasienter med behandlingsvikt ble vurdert som

ikke-respondere, var opprettholdelse av respons for det respektive endepunktet etter ytterligere 96 uker med åpen behandling med Cimzia 200 mg annenhver uke, 84,5 % for PASI 75 for forsøkspersoner som var respondere ved uke 16 og 78,4 % for PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet". Opprettholdelse av respons i behandlingsgruppen som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke som gikk inn i den åpne behandlingsperioden med Cimzia 200 mg annenhver uke, var 84,7 % for PASI 75 for forsøkspersoner som var respondere ved uke 16 og 73,1 % for PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet".

Disse responsratene var basert på en logistisk regresjonsmodell, der manglende data ble imputert i 48 eller 144 uker ved bruk av multippel imputasjon (MCMC-metoden) kombinert med ikke-responderimputasjon (NRI) for behandlingssvikt.

CIMPACT-studien: Blant PASI 75-respondere ved uke 16 som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke og som ble randomisert på nytt til enten Cimzia 400 mg annenhver uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo, var det en høyere prosentandel av PASI 75-respondere ved uke 48 i Cimzia-gruppene sammenlignet med placebo (henholdsvis 98,0 %, 80,0 % og 36,0 %). Blant PASI 75-respondere ved uke 16 som fikk Cimzia 200 mg annenhver uke og som ble randomisert på nytt til enten Cimzia 400 mg hver 4. uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo, var det også en høyere prosentandel av PASI 75-respondere ved uke 48 i Cimzia-gruppene sammenlignet med placebo (henholdsvis 88,6 %, 79,5 % og 45,5 %). Ikke-responderimputasjon (NRI) ble brukt ved manglende data.

#### *Livskvalitet / Pasientrapporterte utfall*

Det ble vist statistisk signifikante forbedringer i DLQI (Dermatology Life Quality Index) fra baseline til uke 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig reduksjon (forbedring) i DLQI fra baseline lå i området fra -8,9 til -11,1 med Cimzia 200 mg annenhver uke, fra -9,6 til -10,0 med Cimzia 400 mg annenhver uke, versus -2,9 til -3,3 for placebo ved uke 16.

Ved uke 16 var Cimzia-behandlingen i tillegg forbundet med en større andel pasienter som oppnådde en DLQI-score på 0 eller 1 (Cimzia 400 mg annenhver uke, henholdsvis 45,5 % og 50,6 %, Cimzia 200 mg annenhver uke, henholdsvis 47,4 % og 46,2 %, sammenlignet med placebo, henholdsvis 5,9 % og 8,2 %).

Forbedringer i DLQI-score ble opprettholdt eller litt redusert til og med uke 144.

Cimzia-behandlede pasienter rapporterte større forbedringer enn placebo i HADS-D ("Hospital Anxiety and Depression Scale").

#### Immunogenisitet

Dataene nedenfor gjenspeiler prosentandelen av pasienter med testresultater som ble ansett som positive for antistoffer mot certolizumab pegol i en ELISA og senere med en mer sensitiv metode, og er svært avhengig av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen. Forekomst av antistoffpositivitet (inkludert nøytraliserende antistoffer) observert i en analyse er svært avhengig av en rekke faktorer, inkludert analysesensitivitet og -spesifisitet, analysemetodikk, prøvebehandling, tidspunkt for prøvetaking, samtidig legemiddelbehandling og underliggende sykdom. En sammenligning av forekomsten av antistoffer mot certolizumab pegol i studiene beskrevet nedenfor med forekomsten av antistoffer i andre studier eller andre legemidler, kan derfor være misvisende.

#### Revmatoid artritt

Den totale prosentandelen av pasientene som hadde målbare antistoffer mot Cimzia ved minst ett tidspunkt var 9,6 % i placebokontrollerte studier med RA. Omtrent en tredjedel av antistoffpositive pasienter hadde antistoffer med nøytraliserende effekt *in vitro*. Pasienter som fikk samtidig behandling med immunsuppressiver (metotreksat) hadde en lavere frekvens av antistoffutvikling enn pasienter som ikke fikk immunsuppressiver i utgangspunktet. Antistoffdannelse ble forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet og, hos noen pasienter, redusert effekt.

I to åpne langtidsstudier (opptil 5 års eksponering) hadde totalt 13 % av pasientene målbare antistoffer mot Cimzia ved minst ett tidspunkt (8,4 % av alle pasientene hadde forbigående dannelse av antistoffer og 4,7 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasientene som var antistoffpositive med en vedvarende redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet ble anslått til 9,1 %. Som i de placebokontrollerte studiene var dannelse av antistoffer forbundet med redusert effekt hos noen pasienter.

En farmakodynamisk modell basert på data fra fase III-studiene predikerer at ca. 15 % av pasientene utvikler antistoffer i løpet av 6 måneder ved anbefalt doseringsregime (200 mg annenhver uke etter en laddningsdose) uten samtidig metotreksatbehandling. Dette tallet går ned med økende doser av metotreksat som gis samtidig. Disse dataene er i rimelig overensstemmelse med observerte data.

#### Psoriasisartritt

Den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning opptil uke 24, var 11,7 % i den placebokontrollerte fase III-studien hos pasienter med psoriasisartritt. Antistoffdannelse var forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet.

Gjennom hele studieførløpet (opptil 4 års eksponering) var den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning 17,3 % (8,7 % hadde forbigående dannelse og ytterligere 8,7 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasienter som var antistoffpositive med en vedvarende reduksjon av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ble anslått til 11,5 %.

#### Plakkpsoriasis

I placebokontrollerte og aktivt kontrollerte fase III-studier var prosentandelen pasienter som var positive for antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning under behandlingen opptil uke 48, henholdsvis 8,3 % (22/265) og 19,2 % (54/281) for Cimzia 400 mg annenhver uke og Cimzia 200 mg annenhver uke. I CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var 60 pasienter antistoffpositive. 27 av disse pasientene var evaluerbare for nøytraliserende antistoffer og testet positivt. Hos 2,8 % (19/668) av pasientene ble den første forekomsten av antistoffpositivitet observert i den åpne behandlingsperioden. Antistoffpositivitet var forbundet med nedsatt plasmakonsentrasjon av legemiddel og hos enkelte pasienter med redusert effekt.

#### Aksial spondylartritt

##### AS001

Den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning opptil uke 24, var 4,4 % i den placebokontrollerte fase III-, AS001-studien hos pasienter med aksial spondylartritt (undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt). Antistoffdannelse var forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet.

Gjennom hele studieførløpet (opptil 192 uker) var den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning 9,6 % (4,8 % hadde forbigående dannelse og ytterligere 4,8 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasienter som var antistoffpositive med en vedvarende reduksjon av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ble anslått til 6,8 %.

##### AS0006 og C-OPTIMISE

En mer sensitiv og legemiddeltolerant analyse ble brukt for første gang i AS0006-studien (og senere også i C-OPTIMISE-studien), noe som resulterte i en større andel prøver som hadde målbare antistoffer mot Cimzia og dermed en høyere forekomst av pasienter som ble klassifisert som antistoffpositive. I AS0006 var den totale forekomsten av pasienter som hadde antistoffer mot Cimzia 97 % (248/255 pasienter) etter opptil 52 ukers behandling. Bare de høyeste titrene var forbundet med redusert plasmanivå av Cimzia, men ingen påvirkning av effekt ble observert. Tilsvarende resultater for antistoffer mot Cimzia ble sett i C-OPTIMISE. Resultater fra C-OPTIMISE indikerte også at en reduksjon av dosen til Cimzia 200 mg hver 4. uke ikke endret resultatene for immunogenisitet.

Omtrent 22 % (54/248) av pasientene i AS0006 som til enhver tid hadde antistoffer mot Cimzia, hadde antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende. Den nøytraliserende effekten av antistoffer i C-OPTIMISE ble ikke vurdert.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjonen av certolizumab pegol var proporsjonal med dosen over et bredt område. Farmakokinetiske egenskaper som ble sett hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis var i samsvar med det som ble sett hos friske personer.

### Absorpsjon

Etter subkutan administrering ble maksimal plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol nådd 54-171 timer etter injeksjon. Certolizumab pegol har en biotilgjengelighet (F) på ca. 80 % (område 76-88 %) etter subkutan administrering, sammenlignet med intravenøs administrering.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V/F) ble estimert til 8,01 liter i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med revmatoid artritt, og til 4,71 liter i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med plakkpsoriasis.

### Biotransformasjon og eliminasjon

PEGylering, den kovalente bindingen av PEG-polymerer til peptider, forsinker elimineringen av disse enhetene fra sirkulasjonen via ulike mekanismer, inkludert redusert renal clearance, redusert proteolyse og redusert immunogenisitet. Følgelig er certolizumab pegol et Fab'-fragment av et antistoff som er konjugert med PEG, for å forlenge den terminale halveringstiden for eliminering av Fab' fra plasma til en verdi som kan sammenlignes med det fullstendige antistoffet. Den terminale halveringstiden for eliminering ( $t_{1/2}$ ) var ca. 14 dager for alle doser som ble testet.

I en farmakokinetisk analyse i en populasjon med revmatoid artritt ble clearance etter subkutan dosering estimert til ca. 21,0 ml/time, med en interindividuell variasjon på 30,8 % (CV) og en intraindividuell variasjon på 22,0 %. Ved vurdering ved bruk av den tidligere ELISA-metoden resulterte tilstedeværelse av antistoffer mot certolizumab pegol i en ca. tredobling av clearance. Sammenlignet med en person på 70 kg, er clearance 29 % lavere og 38 % høyere hos enkeltpasienter med RA som veier henholdsvis 40 kg og 120 kg. Clearance etter subkutan dosering hos pasienter med psoriasis var 14 ml/time med en interindividuell variasjon på 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentet består av proteinforbindelser og forventes å bli degradert til peptider og aminosyrer ved proteolyse. Den dekonjugerte PEG-komponenten elimineres raskt fra plasma og utskilles i ukjent grad via nyrene.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å undersøke effekten av redusert nyrefunksjon på farmakokinetikken til certolizumab pegol eller PEG-delen. Populasjonsfarmakokinetiske analyser basert på personer med lett nedsatt nyrefunksjon viste imidlertid ingen effekt av kreatininclearance. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseanbefalinger ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til PEG-delen av certolizumab pegol forventes å være avhengig av nyrefunksjonen, men er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Spesifikke kliniske studier er ikke utført for å undersøke effekten av redusert leverfunksjon på farmakokinetikken til certolizumab pegol.

### *Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Spesifikke kliniske studier er ikke utført hos eldre pasienter. Det ble imidlertid ikke sett noen effekt av alder i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med revmatoid artritt der 78 pasienter (13,2 % av populasjonen) var 65 år eller eldre, og den eldste pasienten var 83 år. Det ble ikke sett noen effekt av alder i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos voksne pasienter med plakkpsoriasis.

### Kjønn

Det var ingen effekt av kjønn på farmakokinetikken til certolizumab pegol. Fordi clearance avtar med avtakende kroppsvekt, kan kvinner vanligvis få en noe høyere systemisk eksponering for certolizumab pegol.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På grunnlag av data fra kliniske studier fase II og fase III hos pasienter med revmatoid artritt, ble det fastlagt en sammenheng mellom eksponering og respons for gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol i løpet av et doseintervall ( $C_{avg}$ ) og effekt (definisjon på ACR 20-responder). Typisk  $C_{avg}$  som gir halvparten av maksimal sannsynlighet for ACR 20-respons (EC50) var 17 mikrogram/ml (95 % KI, 10-23 mikrogram/ml). På samme måte ble det på grunnlag av data fra kliniske fase III-studier hos pasienter med psoriasis fastlagt en sammenheng mellom eksponering og respons for plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol og PASI med en EC90-verdi på 11,1 mikrogram/ml.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Pivotale ikke-kliniske sikkerhetsstudier ble utført i cynomolgusaper. Ved doser som var høyere enn det som blir gitt til mennesker, viste histopatologien hos rotter og aper cellulær vakuolisering, hovedsakelig i makrofager, i en rekke organer (lymfeknuter, injeksjonssteder, milt, binyrer, uterus, cervix, plexus chorioideus i hjernen og i epitelcellene i plexus chorioideus). Det er sannsynlig at dette funnet var forårsaket av cellulært opptak av PEG-enheten. Funksjonelle studier av humane vakuuliserte makrofager *in vitro* tydet på at alle funksjoner som ble testet ble opprettholdt. Studier hos rotter tydet på at > 90 % av administrert PEG ble eliminert i løpet av 3 måneder etter en enkeltdose, og at ekskresjon hovedsakelig skjer via urin.

Certolizumab pegol kryssreagerer ikke med TNF fra gnagere. Studier av reproduksjonstoksisitet er derfor utført med en homolog reagens som gjenkjenner TNF fra rotte. Disse dataene kan være av begrenset verdi for å vurdere risikoen for mennesker. Ingen maternelle uønskede effekter ble sett på velvære eller fertilitet hos hunndyrene, eller på embryo-føtale, peri- og postnatale reproduktive indikatorer hos rotter som fikk et PEGylert gnager-anti-rotte-TNF $\alpha$ -Fab' (cTN3 PF) etter vedvarende TNF $\alpha$ -suppresjon. Hos hannrotter ble det sett redusert spermieomtilitet og en tendens til redusert spermietall.

Distribusjonsstudier har vist at overføring av cTN3 PF via placenta og melk til føtal og neonatal sirkulasjon er neglisjerbar. Certolizumab pegol bindes ikke til den humane, neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Data fra en studie av et humant lukket modellsystem for placentaoverføring *ex vivo* tyder på at overføringen til den føtale delen av placenta er lav eller neglisjerbar. Eksperimenter med FcRn-mediert transcytose i celler transfektert med human FcRn viste også ubetydelig overføring (se pkt. 4.6).

Det er ikke vist mutagene og klastogene effekter i prekliniske studier. Karsinogenitetsstudier med certolizumab pegol er ikke utført.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumacetat  
Natriumklorid



Vann til injeksjonsvæsker

## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

## 6.3 Holdbarhet

2 år.

Se også pkt. 6.4 for holdbarhet ved oppbevaring ved romtemperatur ved høyst 25 °C.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

De ferdigfylte sprøytene kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal de ferdigfylte sprøytene brukes eller kastes.**

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml ferdigfylt sprøyte (Type I-glass) med stempelpropp (brombutylgummi), som inneholder 200 mg certolizumab pegol. Kanylebeskyttelsen er i styrenbutadiengummi som inneholder et derivat av lateks (naturgummi) (se pkt. 4.4).

Pakning med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter.

Multipakning med 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter og 6 (3 pakninger med 2) alkoholservietter.

Multipakning med 10 (5 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter og 10 (5 pakninger med 2) alkoholservietter.

Pakning med 2 ferdigfylte sprøyter med kanyleskjold og 2 alkoholservietter (skal kun håndteres av helsepersonell).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Grundig instruksjon vedrørende tilberedning og administrering av Cimzia i en ferdigfylt sprøyte er gitt i pakningsvedlegget.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/09/544/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 16. mai 2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

Certolizumab pegol er et Fab'-fragment av et rekombinant, humanisert antistoff mot tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ ) uttrykt i *Escherischia coli* og konjugert til polyetylenglykol (PEG).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar til opaliserende, fargeløs til gul oppløsning. pH i oppløsningen er ca. 4,7.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Revmatoid artritt

Cimzia er, i kombinasjon med metotreksat (MTX), indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig respons på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat. Cimzia kan gis som monoterapi ved intoleranse for metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende RA hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat eller andre DMARDs.

Det er vist at Cimzia gitt i kombinasjon med metotreksat reduserer progresjonshastigheten av skade i ledd målt vha. røntgen, og forbedrer den fysiske funksjonen.

#### Aksial spondylartritt

Cimzia er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv aksial spondylartritt, som omfatter:

#### *Ankyloserende spondylitt (også kjent som Bekhterevs sykdom eller radiografisk aksial spondylartritt)*

Voksne med alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har hatt tilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

#### *Aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt (også kjent som ikke-radiografisk aksial spondylartritt)*

Voksne med alvorlig, aktiv aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonanstomografi (MRI), og som ikke har hatt tilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor NSAIDs.

### Psoriasisartritt

Cimzia er, i kombinasjon med metotreksat, indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har hatt tilstrekkelig respons på tidligere DMARD-behandling.

Cimzia kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

### Plakkpsoriasis

Cimzia er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Se pkt. 5.1 for detaljer om terapeutiske effekter.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal igangsettes og gjøres under tilsyn av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander som Cimzia er indisert for. Pasientene skal gis et spesielt pasientkort.

### Dosering

#### Revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondylartritt, plakkpsoriasis

##### Ladningsdose

Anbefalt startdose av Cimzia til voksne pasienter er 400 mg (gitt som 2 subkutane injeksjoner à 200 mg) ved uke 0, 2 og 4. Ved revmatoid artritt og psoriasisartritt bør metotreksat fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

##### Vedlikeholdsdose

###### Revmatoid artritt

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med revmatoid artritt 200 mg annenhver uke. Så snart klinisk respons er bekreftet, kan en alternativ vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke vurderes. Metotreksat bør fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

###### Aksial spondylartritt

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med aksial spondylartritt 200 mg annenhver uke eller 400 mg hver 4. uke. Etter minst 1 års behandling med Cimzia hos pasienter med opprettholdt remisjon, kan en redusert vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1).

###### Psoriasisartritt

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med psoriasisartritt 200 mg annenhver uke. Så snart klinisk respons er bekreftet, kan en alternativ vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke vurderes. Metotreksat bør fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

For indikasjonene som er angitt ovenfor tyder tilgjengelige data på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling bør revurderes nøye hos pasienter som ikke viser noen tegn til klinisk effekt innen de første 12 ukene av behandlingen.

###### Plakkpsoriasis

Etter startdosen er vedlikeholdsdosen av Cimzia til voksne pasienter med plakkpsoriasis 200 mg annenhver uke. En dose på 400 mg annenhver uke kan vurderes hos pasienter med utilstrekkelig respons (se pkt. 5.1).

Tilgjengelige data hos voksne med plakkpsoriasis tyder på at en klinisk respons vanligvis oppnås innen 16 ukers behandling. Fortsatt behandling bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på

klinisk effekt innen de første 16 ukene av behandlingen. Noen pasienter med en innledende delvis respons kan senere bli bedre ved fortsatt behandling utover 16 uker.

#### Uteglemt dose

Pasienter som går glipp av en dose bør rådes til å injisere den neste dosen med Cimzia så snart de husker det og deretter fortsette å injisere de påfølgende dosene slik de har blitt informert om.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pediatrisk populasjon (< 18 år)*

Sikkerhet og effekt av Cimzia hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

##### *Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Dosejustering er ikke nødvendig. Populasjonsfarmakokinetiske analyser har ikke vist noen effekt av alder (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Cimzia er ikke undersøkt i disse pasientgruppene. Det kan ikke gis doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Det totale innholdet (1 ml) i den ferdigfylte pennen skal gis kun som subkutan injeksjon. Egnede injeksjonssteder kan være låret eller magen.

Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikken kan pasientene selv injisere ved å bruke den ferdigfylte pennen, dersom legen mener at dette er formålstjenlig og det gis medisinsk oppfølging ved behov. Legen bør diskutere med pasienten om hvilken av injeksjonsmetodene som egner seg best.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis eller opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infeksjoner

Pasienter må følges nøye med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner, inkludert tuberkulose, før, under og etter behandling med Cimzia. Fordi eliminering av certolizumab pegol kan ta opptil 5 måneder, bør oppfølgingen fortsette ut denne perioden (se pkt. 4.3).

Behandling med Cimzia må ikke igangsettes hos pasienter med en aktiv infeksjon av klinisk betydning, inkludert kroniske eller lokale infeksjoner, før infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon mens de får behandling med Cimzia bør følges nøye. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon bør administrering av Cimzia utsettes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise forsiktighet når bruk av Cimzia overveies hos pasienter med tidligere gjentatte eller opportunistiske infeksjoner eller med underliggende forhold som kan gjøre pasienten predisponert for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Pasienter med revmatoid artritt kan pga. sykdommen og samtidig behandling mangle typiske symptomer på infeksjon, inkludert feber. Tidlig påvisning av alle infeksjoner, spesielt atypiske, kliniske presentasjoner av alvorlig infeksjon, er derfor avgjørende for å minimere forsinkelser i diagnostisering og oppstart av behandling.

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis og tuberkulose (inkludert miliær, disseminert og ekstrapulmonal sykdom) og opportunistiske infeksjoner (f.eks. histoplasmose, nocardia, candidiasis), er rapportert hos pasienter som får Cimzia. Noen av disse tilfellene har ført til dødsfall.

#### Tuberkulose

Før oppstart av behandling med Cimzia må alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfeksjon. Denne utredningen bør omfatte detaljert sykdomshistorie hos pasienter med en personlig historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for pasienter med aktiv tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunosuppressiv behandling. Egnede screeningtester, f.eks. tuberkulinhudtest og røntgen av brystregionen, bør gjøres hos alle pasienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales at disse testene registreres i pasientkortet. Forskrivende lege bør være klar over risikoen for falske negative resultater i tuberkulinhudtester, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte.

Dersom aktiv tuberkulose er diagnostisert før eller under behandling, må behandling med Cimzia ikke igangsettes eller behandlingen må avbrytes (se pkt. 4.3).

Dersom en inaktiv (latent) tuberkulose mistenkes, bør en spesialist innen behandling av tuberkulose konsulteres. I alle tilfellene som er beskrevet nedenfor, bør nytte/risiko-forholdet av Cimzia-behandlingen vurderes svært nøye.

Dersom det er diagnostisert en latent tuberkulose, må det igangsettes egnet antituberkulosebehandling i henhold til lokale anbefalinger før oppstart av behandling med Cimzia.

Bruk av antituberkulosebehandling bør også overveies før oppstart av Cimzia hos pasienter med tidligere latent eller aktiv tuberkulose der det ikke er bekreftet adekvat behandling, og hos pasienter med betydelige risikofaktorer for tuberkulose til tross for negativ test for latent tuberkulose. Biologiske tester for tuberkulose-screening bør overveies før oppstart av Cimzia-behandling dersom det foreligger en potensiell latent tuberkuloseinfeksjon, uten hensyn til BCG-vaksinasjon.

Til tross for tidligere eller samtidig profylaktisk behandling av tuberkulose, har det forekommet tilfeller av aktiv tuberkulose hos pasienter som behandles med TNF-antagonister, inkludert Cimzia. Enkelte pasienter som har gjennomgått en vellykket behandling av aktiv tuberkulose har utviklet tuberkulose på nytt under behandling med Cimzia.

Pasienter skal instrueres i å søke medisinsk hjelp hvis det oppstår tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tap av muskler og fett/vekttap, lett feber, likegyldighet) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon under eller etter behandling med Cimzia.

#### Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) har forekommet hos pasienter som er kroniske bærere av dette viruset (dvs. positive for overflateantigen) og som fikk behandling med TNF-antagonister, inkludert certolizumab pegol. Noen av tilfellene har resultert i dødsfall.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med Cimzia. Pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon bør konsultere lege med ekspertise innen behandling av HBV.

Bærere av HBV som trenger behandling med Cimzia bør overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter at behandlingen er avsluttet. For bærere av HBV finnes det ikke adekvate data vedrørende antiviral behandling samtidig med TNF-antagonister, for å hindre HBV-reaktivering. Hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering bør Cimzia-behandlingen stoppes og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes.

### Maligniteter og lymfoproliferativ sykdom

Den potensielle rollen av behandling med TNF-antagonist ved utvikling av maligniteter er ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når behandling med TNF-antagonist overveies hos pasienter med tidligere malignitet eller når det overveies å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet.

Med kunnskapen som finnes i dag kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med en TNF-antagonist har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi eller andre maligniteter.

I kliniske studier med Cimzia og andre TNF-antagonister er det rapportert flere tilfeller av lymfom og andre maligniteter hos pasienter som fikk TNF-antagonister enn hos kontrollpasienter som fikk placebo (se pkt. 4.8). Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av leukemi hos pasienter som har fått behandling med en TNF-antagonist. Det er en økt underliggende risiko for lymfom og leukemi hos pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv inflammatorisk sykdom som gjør risikovurderingen mer komplisert.

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere maligniteter, eller med pasienter som fortsetter behandlingen etter å ha utviklet maligniteter under behandling med Cimzia.

### *Hudkreft*

Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter som har fått behandling med TNF-antagonister, inkludert certolizumab pegol (se pkt. 4.8). Det anbefales regelmessig undersøkelse av huden, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for hudkreft.

### *Maligniteter i pediatrik populasjon*

Etter markedsføring er det rapportert maligniteter, noen av dem fatale, hos barn, ungdom og yngre voksne (opptil 22 år) som har fått behandling med TNF-antagonister (behandlingsstart i alderen  $\leq 18$  år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte et mangfold av ulike maligniteter og omfattet sjeldne maligniteter som vanligvis forbindes med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister kan ikke utelukkes.

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) hos pasienter som har fått behandling med TNF-antagonister. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har et svært aggressivt sykdomsforløp og har vanligvis dødelig utfall. De fleste rapporterte tilfellene med TNF-antagonister oppsto hos ungdom og unge, voksne menn med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Nesten alle disse pasientene hadde fått behandling med de immunsuppressive legemidlene azatioprin og/eller 6-merkaptopurin samtidig med en TNF-antagonist ved eller før diagnosetidspunktet. Risiko for utvikling av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Cimzia kan ikke utelukkes.

### Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

I en eksplorativ klinisk studie der en annen TNF-antagonist, infliksimab, ble undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble ytterligere maligniteter, for det meste i lunge eller hode og hals, rapportert hos pasienter behandlet med infliksimab, sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Alle pasienter var tidligere storrøykere. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av en TNF-antagonist hos KOLS-pasienter, og også hos pasienter med økt risiko for malignitet på grunn av mye røyking.

### Kongestiv hjertesvikt

Cimzia er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det sett forverret kongestiv hjertesvikt og økt dødelighet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller av kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter med revmatoid artritt som har fått Cimzia. Cimzia bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandling med Cimzia må avbrytes hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Hematologiske reaksjoner

Pancytopeni, inkludert aplastisk anemi, er sjelden rapportert ved bruk av TNF-antagonister. Hematologiske bivirkninger, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f.eks. leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), er rapportert ved bruk av Cimzia (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer som tyder på bloddyskrasier eller infeksjon (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, pallor) mens de bruker Cimzia. Det bør overveies om behandlingen med Cimzia bør avbrytes hos pasienter med bekreftede signifikante hematologiske avvik.

### Nevrologiske hendelser

Bruk av TNF-antagonister har vært forbundet med sjeldne tilfeller av nye eller forverrede kliniske symptomer og/eller radiografiske holdepunkter for demyeliniserende sykdom, inkludert multipel sklerose. Hos pasienter som allerede har eller nylig har fått demyeliniserende sykdom bør fordelene og risikoen ved behandling med TNF-antagonister vurderes nøye før oppstart av behandling med Cimzia. Sjeldne tilfeller av nevrologisk sykdom, inkludert sykdom med krampeanfoll, nevritt og perifer nevropati, er rapportert hos pasienter som er behandlet med Cimzia.

### Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har i sjeldne tilfeller vært rapportert etter bruk av Cimzia. Noen av disse reaksjonene oppsto etter første administrering av Cimzia. Dersom det oppstår alvorlige reaksjoner bør administrering av Cimzia avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangssettes.

Det er begrensede data vedrørende bruk av Cimzia hos pasienter som har fått en alvorlig overfølsomhetsreaksjon på en annen TNF-antagonist, og forsiktighet må utvises hos disse pasientene.

### Overfølsomhet for lateks

Kanylebeskyttelsen på innsiden av den avtagbare hetten på Cimzia ferdigfylte penn inneholder et derivat av lateks (naturgummi) (se pkt. 6.5). Kontakt med lateks (naturgummi) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme for lateks. Ingen lateks-proteiner med antigeneffekt er hittil detektert i den avtagbare kanyleheten på Cimzia ferdigfylt penn. En potensiell risiko for overfølsomhetsreaksjoner kan likevel ikke utelukkes fullstendig hos personer som er følsomme for lateks.

### Immunsuppresjon

Fordi tumornekrosefaktor (TNF) medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, er det en mulighet for at TNF-antagonister, inkludert Cimzia, kan forårsake immunsuppresjon og dermed påvirke vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter.

### Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan føre til dannelse av antinukleære antistoffer (ANA) og, mindre hyppig, til utvikling av et lupuslignende syndrom (se pkt. 4.8). Effekten av langtidsbehandling med Cimzia på utvikling av autoimmun sykdom er ikke kjent. Dersom en pasient utvikler symptomer som tyder på et lupuslignende syndrom etter behandling med Cimzia, må behandlingen avbrytes. Cimzia er ikke spesifikt undersøkt i en pasientgruppe med lupus (se pkt. 4.8).

### Vaksinering

Pasienter som behandles med Cimzia kan få vaksiner, med unntak av levende vaksiner. Det er ingen data vedrørende respons på levende vaksiner eller sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får Cimzia. Levende vaksiner bør ikke administreres samtidig med Cimzia.

I en placebokontrollert klinisk studie hos pasienter med revmatoid artritt, ble en tilnærmet lik antistoffrespons sett for Cimzia og placebo når pneumokokkpolysakkaridvaksine og influensavaksine ble gitt samtidig med Cimzia. Pasienter som fikk Cimzia samtidig med metotreksat, hadde en lavere humoral respons enn pasientene som kun fikk Cimzia. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.



### Samtidig bruk av andre biologiske forbindelser

Alvorlige infeksjoner og nøyтроpeni er rapportert i kliniske studier ved samtidig bruk av anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28-modulator) og en annen TNF-antagonist, etanercept, men det var ingen tilleggseffekt sammenlignet med TNF-antagonistbehandling alene. På grunn av egenskapene til bivirkningene som er sett ved kombinasjonsbehandling med en annen TNF-antagonist med enten abatacept eller anakinra, kan lignende toksisitet også oppstå ved kombinasjon av anakinra eller abatacept og andre TNF-antagonister. Bruk av certolizumab pegol i kombinasjon med anakinra eller abatacept er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med sikkerheten av kirurgiske inngrep hos pasienter som behandles med Cimzia. Halveringstiden av certolizumab pegol på 14 dager bør tas i betraktning dersom det planlegges et kirurgisk inngrep. En pasient som må gjennomgå kirurgi under behandling med Cimzia bør følges nøye opp med hensyn til infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes.

### Tester med aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)

Interferens med enkelte koagulasjonstester er sett hos pasienter som er behandlet med Cimzia. Cimzia kan forårsake feilaktig forhøyede resultater i aPTT-tester hos pasienter uten koagulasjonsforstyrrelser. Denne effekten er sett med PTT-lupus antikoagulant (LA)-test og "Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate"-tester fra Diagnostica Stago og "HemosIL APTT-SP liquid" og "HemosIL lyophilised silica"-tester fra Instrumentation Laboratories. Andre aPTT-tester kan også bli påvirket. Det er ingen holdepunkter for at behandling med Cimzia påvirker koagulasjon *in vivo*. Etter at pasienten har fått Cimzia bør tolkning av unormale koagulasjonsresultater gjøres med forsiktighet. Det er ikke sett interferens med trombintid (TT)- og protrombintid (PT)-tester.

### Eldre pasienter

I de kliniske studiene var det en tilsynelatende høyere forekomst av infeksjoner blant personer i alderen  $\geq 65$  år, sammenlignet med yngre personer, selv om det er begrenset erfaring. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter, og spesielt med hensyn til forekomst av infeksjoner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, ble det vist at samtidig behandling med metotreksat, kortikosteroider, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller analgetika ikke påvirker farmakokinetikken til certolizumab pegol.

Kombinasjon av certolizumab pegol og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av Cimzia og metotreksat hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til metotreksat. I en studie-til-studie-sammenligning syntes farmakokinetikken til certolizumab pegol å være lik den som tidligere er sett hos friske individer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Bruk av sikker prevensjon bør overveies for kvinner i fertil alder. Kvinner som planlegger å bli gravide, bør overveie å fortsette å bruke prevensjon i minst fem måneder etter avsluttet behandling med Cimzia grunnet eliminasjonshastigheten (se pkt. 5.2), men behov for behandling av kvinnen skal også tas i betraktning (se under).

### Graviditet

Prospektivt innhentede data fra mer enn 1300 graviditeter eksponert for Cimzia ved kjente graviditetsutfall, inkludert mer enn 1000 graviditeter eksponert under første trimester, indikerer ikke potensial for misdannelser forårsaket av Cimzia. Ytterligere data innhentes, da den tilgjengelige kliniske erfaringen fortsatt er for begrenset til å konkludere med at det ikke er økt risiko assosiert med administrasjon av Cimzia under graviditet.

Dyrestudier med bruk av et anti-rotte-TNF $\alpha$  fra gnager, viste ingen holdepunkter for nedsatt fertilitet eller fosterskade. Disse er imidlertid utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet hos mennesker (se pkt. 5.3). På grunn av hemming av TNF $\alpha$  kan administrering av Cimzia under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Prekliniske studier tyder på en lav eller neglisjerbar grad av overføring av et homologt Fab-fragment av certolizumab pegol (uten Fc-del) over placenta (se pkt. 5.3).

I en klinisk studie ble 16 kvinner behandlet med certolizumab pegol (200 mg annenhver uke eller 400 mg hver 4. uke) under graviditet. Plasmakonsentrasjoner av certolizumab pegol målt hos 14 spedbarn ved fødsel var under kvantifiseringsgrensen i 13 prøver; én var 0,042 mikrogram/ml med et spedbarn/mor-plasmaforhold ved fødsel på 0,09 %. Ved uke 4 og uke 8 var konsentrasjonen hos alle spedbarn under kvantifiseringsgrensen. Den kliniske signifikansen av lave nivåer av certolizumab pegol hos spedbarn er ukjent. Det er anbefalt å vente minst fem måneder etter morens siste Cimzia-dose under graviditeten før administrasjon av levende eller svekkede vaksiner (f.eks. BCG-vaksine), med mindre fordelene med vaksinasjon klart overgår den teoretiske risikoen ved administrasjon av levende eller svekkede vaksiner for spedbarnet.

#### Amming

I en klinisk studie hos 17 ammende kvinner behandlet med Cimzia, ble minimal overføring av certolizumab pegol observert fra plasma til morsmelk. Prosentandelen av maternal dose med certolizumab pegol som når et spedbarn i en periode på 24 timer, ble anslått å være 0,04 % til 0,30 %. I tillegg, ettersom certolizumab pegol er et protein som brytes ned i mage- og tarmkanalen etter peroral administrasjon, forventes den absolutte biotilgjengeligheten å være svært lav hos spedbarn som ammes.

Cimzia kan derfor benyttes ved amming.

#### Fertilitet

Effekt på målinger av spermimotoilitet og en tendens til redusert spermietall hos hanner av gnagere er sett, uten merkbar effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

I en klinisk studie der effekten av certolizumab pegol på parametre for sædkvalitet ble vurdert, ble 20 friske menn randomisert til å få enten én enkeltdose subkutant av 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I den 14-ukers oppfølgingsperioden ble det ikke sett noen effekt av certolizumab pegol på parametre for sædkvalitet, sammenlignet med placebo.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Cimzia kan ha en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet (inkludert vertigo, synsforstyrrelser og fatigue) kan forekomme etter administrering av Cimzia (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### Revmatoid artritt

Cimzia er undersøkt hos 4049 pasienter med revmatoid artritt i kontrollerte og åpne studier i opptil 92 måneder.

I de placebokontrollerte studiene hadde pasientene som fikk Cimzia en ca. fire ganger så lang varighet av eksponering sammenlignet med placebogruppen. Forskjellen i eksponering skyldes hovedsakelig at pasientene som fikk placebo hadde større sannsynlighet for å trekke seg tidligere fra studien. I tillegg var det i studiene RA-I og RA-II et krav om at ikke-responderne skulle trekkes ved uke 16, og de fleste av disse fikk placebo.

Andelen av pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i de kontrollerte studiene var 4,4 % for pasienter som ble behandlet med Cimzia og 2,7 % for pasienter som fikk placebo.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var i kategorien infeksjøs og parasittære sykdommer, og ble rapportert hos 14,4 % av pasientene som fikk Cimzia og 8,0 % av pasientene som fikk placebo, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, rapportert hos 8,8 % av pasientene som fikk Cimzia og 7,4 % av pasientene som fikk placebo, og hud- og underhudssykdommer, rapportert hos 7,0 % av pasientene som fikk Cimzia og 2,4 % av pasientene som fikk placebo.

#### Aksial spondylartritt

Cimzia ble innledningsvis undersøkt hos 325 pasienter med aktiv aksial spondylartritt (inkludert ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt) i den kliniske studien AS001 i opptil 4 år. Studien omfattet en 24 ukers placebokontrollert fase, etterfulgt av en 24 ukers doseblindet periode og en 156 ukers åpen behandlingsperiode. Cimzia ble deretter undersøkt hos 317 pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt i en placebokontrollert studie over 52 uker (AS0006). Cimzia ble også undersøkt hos pasienter med aksial spondylartritt (inkludert ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt) i en klinisk studie i opptil 96 uker. Studien omfattet en 48 ukers åpen innkjøringsperiode (n=736), etterfulgt av en 48 ukers placebokontrollert periode (n=313) for pasienter med opprettholdt remisjon (C-OPTIMISE). Cimzia ble også undersøkt i en 96 ukers åpen studie hos 89 pasienter med aksial spondylartritt (axSpA) og som tidligere hadde hatt dokumentert oppblussing av anterior uveitt. I alle 4 studiene var sikkerhetsprofilen for disse pasientene i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved revmatoid artritt og tidligere erfaring med Cimzia.

#### Psoriasisartritt

Cimzia ble undersøkt hos 409 pasienter med psoriasisartritt i den kliniske studien PsA001 i opptil 4 år. Studien omfattet en 24 ukers placebokontrollert fase, etterfulgt av en 24 ukers doseblindet periode og en 168 ukers åpen behandlingsperiode. Sikkerhetsprofilen for pasienter med psoriasisartritt som ble behandlet med Cimzia var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved revmatoid artritt og tidligere erfaring med Cimzia.

#### Plakkpsoriasis

Cimzia ble undersøkt hos 1112 pasienter med psoriasis i kontrollerte og åpne studier i opptil 3 år. I fase III-programmet ble start- og vedlikeholdsperioden etterfulgt av en 96-ukers åpen behandlingsperiode (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilene ved langvarig behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke og Cimzia 200 mg annenhver uke var stort sett sammenlignbare og i overensstemmelse med tidligere erfaring med Cimzia.

I kontrollerte kliniske studier til og med uke 16 var andelen pasienter med alvorlige bivirkninger 3,5 % for Cimzia og 3,7 % for placebo.

Andelen pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i de kontrollerte kliniske studiene var 1,5 % for pasienter som ble behandlet med Cimzia og 1,4 % for pasienter som fikk placebo.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert til og med uke 16, tilhørte følgende organsystemklasser: Infeksjøs og parasittære sykdommer, rapportert hos 6,1 % av pasientene på Cimzia og 7 % av pasientene på placebo, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, rapportert hos 4,1 % av pasientene på Cimzia og 2,3 % av pasientene på placebo, og hud- og underhudssykdommer, rapportert hos 3,5 % av pasientene på Cimzia og 2,8 % av pasientene på placebo.

## Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger hovedsakelig basert på erfaring fra de placebokontrollerte kliniske studiene og erfaring etter markedsføring som minimum har en "mulig" årsakssammenheng med Cimzia er listet i tabell 1 nedenfor, i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvens er definert i følgende kategorier: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring**

Organsystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Bakterieinfeksjoner (inkludert abscess), virusinfeksjoner (inkludert herpes zoster, papillomavirus, influensa)
	Mindre vanlige	Sepsis (inkludert multiorgansvikt, septisk sjokk), tuberkulose (inkludert miliær, disseminert og ekstrapulmonal sykdom), soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Maligniteter i blod og lymfatiske organer (inkludert lymfom og leukemi), svulster i solide organer, ikke-melanom hudkreft, lesjoner i forstadier til cancer (inkludert oral leukoplaki, melanocyt-nevus), benigne tumorer og cyster (inkludert hudpapillom)
	Sjeldne	Gastrointestinale svulster, melanom
	Ikke kjent	Merkelcellekarsinom*, Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Forstyrrelser i eosinofile, leukopeni (inkludert nøytropeni, lymfopeni)
	Mindre vanlige	Anemi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytose
	Sjeldne	Pancytopeni, splenomegali, erytrocytose, unormal morfologi hos hvite blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Vaskulitter, lupus erythematosus, legemiddeloverfølsomhet (inkludert anafylaktisk sjokk), allergiske sykdommer, positiv for autoantistoffer
	Sjeldne	Angioødem, sarkoidose, serumsyke, pannikulitt (inkludert erythema nodosum), forverring av symptomer på dermatomyositt**
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Thyroideaforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Ubalanse i elektrolytter, dyslipidemi, appetittforstyrrelser, vektendring
	Sjeldne	Hemosiderose
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst og forstyrrelser i sinnsstemning (inkludert symptomer forbundet med dette)
	Sjeldne	Selvmordsforsøk, delirium, nedsatt mental funksjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine (inkludert migrene), sanseforstyrrelser
	Mindre vanlige	Perifere nevropatier, svimmelhet, tremor
	Sjeldne	Krampeanfallet, inflammasjon i hjernenerver, nedsatt koordinasjon eller balanse
	Ikke kjent	Multipel sklerose*, Guillain-Barrés syndrom*
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert svekket syn), betennelse i øye og øyelokk, lakrimasjonsforstyrrelser

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Kardiomyopier (inkludert hjertesvikt), iskemisk koronar arteriesykdom, arytmier (inkludert atrieflimmer), palpitasjoner
	Sjeldne	Perikarditt, atrioventrikulær blokk
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Hemoragi eller blødning (lokalisert hvor som helst), hyperkoagulering (inkludert trombofleitt, lungeemboli), synkope, ødem (inkludert perifert, faciale), ekkymose (inkludert hematom, petekier)
	Sjeldne	Cerebrovaskulær hendelse, arteriosklerose, Raynauds sykdom, livedo reticularis, teleangiectasi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Astma og relaterte symptomer, pleuravæske og -symptomer, tette respirasjonsveier og inflammasjon i respirasjonsveiene, hoste
	Sjeldne	Interstitiell lungesykdom, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Ascites, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, betennelse i gastrointestinaltraktus (lokalisert hvor som helst), stomatitt, dyspepsi, abdominal utspiling, tørrhet i munn og svelg
	Sjeldne	Odynofagi, økte tarmbevegelser
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt (inkludert økte leverenzymmer)
	Mindre vanlige	Hepatopati (inkludert cirrhose), kolestase, økt bilirubin i blodet
	Sjeldne	Kolelitiasis
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Alopeci, nye utbrudd eller forverring av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) og relaterte tilstander, dermatitt og eksem, svettekjertelforstyrrelser, sår i huden, fotosensitivitet, akne, misfarging av huden, tørr hud, tørre negler og neglesengforstyrrelser
	Sjeldne	Hudeksfoliasjon og -deskvamasjon, bulløse tilstander, forstyrrelser i hårstrukturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erythema multiforme**, lichenoid reaksjoner
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelsykdommer, økt kreatinkinase i blodet
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, symptomer i blære og urinrør
	Sjeldne	Nefropati (inkludert nefritt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Forstyrrelser i menstruasjonssyklus og blødningsforstyrrelser i uterus (inkludert amenoré), brystsykdommer
	Sjeldne	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber, smerte (lokalisert hvor som helst), asteni, pruritus (lokalisert hvor som helst), reaksjoner på injeksjonsstedet
	Sjeldne	Fistel (lokalisert hvor som helst)
	Mindre vanlige	Frysninger, influensalignende sykdom, endret temperaturpersepsjon, nattesvette, flushing
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet, forlenget koagulasjonstid

Organsystem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Økt urinsyre i blodet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Hudskader, svekket tilheling

\*Disse hendelsene er relatert til klassen av TNF-antagonister, men forekomsten ved bruk av certolizumab pegol er ikke kjent.

\*\*Disse hendelsene er relatert til klassen av TNF-antagonister.

Følgende bivirkninger er i tillegg sett mindre hyppig ved bruk av Cimzia ved andre indikasjoner: gastrointestinal stenose og -obstruksjoner, generell svekkelse av fysisk helse, spontanabort og azospermi.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksjoner

Insidensraten for nye tilfeller av infeksjoner i placebokontrollerte kliniske studier med revmatoid artritt var 1,03 per pasientår for alle Cimzia-behandlede pasienter og 0,92 per pasientår for placebobehandlede pasienter. Infeksjonene var først og fremst øvre luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner og herpesvirusinfeksjoner (se pkt. 4.3 og 4.4).

I de placebokontrollerte kliniske studiene med revmatoid artritt var det flere nye tilfeller av alvorlig infeksjon i gruppene som fikk behandling med Cimzia (0,07 per pasientår, alle doser), sammenlignet med placebo (0,02 per pasientår). De hyppigste alvorlige infeksjonene var pneumoni og tuberkuloseinfeksjoner. Alvorlige infeksjoner omfattet også invasive opportunistiske infeksjoner (f.eks. pneumocystose, fungal øsofagitt, nocardiose og disseminert herpes zoster). Det er ingen holdepunkter for økt risiko for infeksjoner ved vedvarende eksponering over tid (se pkt. 4.4).

Forekomsten av nye tilfeller av infeksjoner i placebokontrollerte kliniske studier ved psoriasis var 1,37 per pasientår for alle Cimzia-behandlede pasienter og 1,59 per pasientår for pasienter som fikk placebo. Infeksjonene besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner og virusinfeksjoner (inkludert herpesinfeksjoner). Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår hos Cimzia-behandlede pasienter. Ingen alvorlige infeksjoner ble rapportert hos pasienter som fikk placebo. Det er ingen holdepunkter for økt risiko for infeksjoner ved vedvarende eksponering over tid.

#### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Med unntak av ikke-melanom hudkreft, ble det sett 121 maligniteter, inkludert fem tilfeller av lymfom, i kliniske studier med Cimzia ved revmatoid artritt, der totalt 4049 pasienter ble behandlet. Dette tilsvarer 9277 pasientår. Tilfellene av lymfom forekom med en insidensrate på 0,05 per 100 pasientår og melanom med en insidensrate på 0,08 per 100 pasientår ved behandling med Cimzia i kliniske studier med revmatoid artritt (se pkt. 4.4). Ett tilfelle av lymfom ble også sett i den kliniske fase III-studien med psoriasisartritt.

Med unntak av ikke-melanom hudkreft, ble det sett 11 maligniteter, inkludert ett tilfelle av lymfom, i kliniske studier med Cimzia ved psoriasis, der totalt 1112 pasienter ble behandlet. Dette tilsvarer 2300 pasientår.

### Autoimmunitet

I de pivotale studiene med revmatoid artritt: For personer som var ANA-negative i utgangspunktet, utviklet 16,7 % av dem som ble behandlet med Cimzia positive ANA-titre, sammenlignet med 12,0 % av personene i placebogruppen. For personer som var anti-dsDNA-negative i utgangspunktet utviklet 2,2 % av dem som ble behandlet med Cimzia positive anti-dsDNA-titre, sammenlignet med 1,0 % av personene i placebogruppen. I både placebokontrollerte studier og åpne oppfølgingsstudier med revmatoid artritt, ble tilfeller av lupuslignende syndrom rapportert mindre hyppig. Det er i sjeldne tilfeller rapportert andre immunmedierte tilstander, men årsakssammenhengen med Cimzia er ikke kjent. Påvirkningen av langvarig behandling med Cimzia på utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de placebokontrollerte kliniske studiene med revmatoid artritt utviklet 5,8 % av pasientene som fikk behandling med Cimzia reaksjoner på injeksjonsstedet, som erytem, kløe, hematom, smerter, hevelse eller blåmerker, sammenlignet med 4,8 % av pasientene som fikk placebo. Smerter på injeksjonsstedet ble observert hos 1,5 % av pasientene som fikk behandling med Cimzia, der ingen av tilfellene førte til at pasienten ble trukket fra studien.

### Forhøyet kreatinfosfokinase

Hyppigheten av forhøyet kreatinfosfokinase (CPK) var generelt høyere hos pasienter med aksial spondylartritt (axSpA) enn i populasjonen med RA. Hyppigheten økte både hos pasientene som fikk placebo (2,8 % vs. 0,4 % i populasjonene med henholdsvis axSpA og RA) og hos pasientene som fikk Cimzia (4,7 % vs. 0,8 % i populasjonene med henholdsvis axSpA og RA). Økningene i CPK i axSpA-studien var hovedsakelig lette til moderate, forbigående og av ukjent klinisk betydning. Det var ingen tilfeller der pasienten ble trukket fra studien.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke sett noen dosebegrensende toksisitet i kliniske studier. Gjentatte doser på opptil 800 mg subkutant og 20 mg/kg intravenøst er blitt administrert. Ved overdosering er det anbefalt at pasienten følges nøye med tanke på bivirkninger og uønskede effekter, og at egnet symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ )-hemmere, ATC-kode: L04A B05.

### Virkningsmekanisme

Cimzia har høy affinitet til humant TNF $\alpha$  og bindes med en dissosiasjonskonstant (KD) på 90 pM. TNF $\alpha$  er et viktig proinflammatorisk cytokin med en sentral rolle i inflammatoriske prosesser. Cimzia nøytraliserer TNF $\alpha$  selektivt (IC<sub>90</sub> på 4 ng/ml for inhibering av humant TNF $\alpha$  i *in vitro* L929 murin fibrosarkom-cytotoksitetstester), men nøytraliserer ikke lymfotoksin- $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Det er vist at Cimzia nøytraliserer membranassosiert og løselig humant TNF $\alpha$  på en doseavhengig måte. Inkubering av monocytter med Cimzia førte til en doseavhengig inhibering av lipopolysakkarid (LPS)-indusert TNF $\alpha$ - og IL1 $\beta$ -produksjon i humane monocytter.

Cimzia inneholder ikke en Fc-region, som vanligvis finnes i et fullstendig antistoff, og binder derfor ikke komplement eller forårsaker antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet *in vitro*. Det inducerer ikke apoptose *in vitro* i humane perifere monocytter eller lymfocytter fra blod, eller nøytrofil degranulering.

### Klinisk effekt

#### Revmatoid artritt

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i to randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier med pasienter  $\geq 18$  år med aktiv revmatoid artritt som var diagnostisert i henhold til ACR (American College of Rheumatology)-kriteriene, RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID II). Hver av pasientene hadde  $\geq 9$  ledd med hevelse og ømhet og hadde en aktiv RA i minst 6 måneder før utgangspunktet. Cimzia ble gitt subkutant i kombinasjon med metotreksat peroralt i minimum 6 måneder med stabile doser på minst 10 mg per uke i to måneder i begge studiene. Det er ingen erfaring med Cimzia i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) enn metotreksat.

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt hos voksne pasienter med aktiv RA som ikke tidligere var behandlet med DMARDs, i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk studie (C-EARLY). Pasientene i C-EARLY-studien var  $\geq 18$  år og hver av dem hadde  $\geq 4$  ledd med hevelse og ømhet og måtte ha fått diagnosen moderat til alvorlig aktiv og progredierende RA i løpet av det siste året (definert ved klassifiseringskriteriene i 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)). Ved utgangspunktet hadde pasientene en gjennomsnittlig tid siden diagnose på 2,9 måneder og var ikke tidligere behandlet med DMARDs (inkludert metotreksat). For både Cimzia- og placebogruppen ble metotreksat påbegynt i uke 0 (10 mg/uke), dosen titrert opp til maksimal tolerert dose innen uke 8 (min. 15 mg/uke, maks. 25 mg/uke var tillatt) og opprettholdt gjennom studien (gjennomsnittlig dose metotreksat etter uke 8 for placebo og Cimzia var henholdsvis 22,3 mg/uke og 21,1 mg/uke).

**Tabell 2 Beskrivelse av kliniske studier**

Studie-nummer	Pasient-antall	Aktivt doseringsregime	Formål med studien
RA-I (52 uker)	982	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg eller 400 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade. Primære endepunkter: ACR 20 ved uke 24 og endring fra utgangspunktet i mTSS ved uke 52
RA-II (24 uker)	619	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg eller 400 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade. Primært endepunkt: ACR 20 ved uke 24.
C-EARLY (til 52 uker)	879	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade hos pasienter som ikke tidligere var behandlet med DMARDs. Primært endepunkt: andel pasienter med opprettholdt remisjon* ved uke 52.

mTSS: "modified Total Sharp Score"

\*Opprettholdt remisjon ved uke 52 er definert som DAS28(ESR)  $< 2,6$  både ved uke 40 og uke 52.



### Tegn og symptomer

Resultatene i de kliniske studiene RA-I og RA-II er vist i tabell 3. Det ble oppnådd statistisk signifikant større ACR 20-respons og ACR 50-respons fra henholdsvis uke 1 og uke 2 i begge de kliniske studiene, sammenlignet med placebo. Responsene ble opprettholdt ut uke 52 (RA-I) og 24 (RA-II). Av de 783 pasientene som i utgangspunktet var randomisert til aktiv behandling i RA-I, fullførte 508 pasienter 52 uker med placebokontrollert behandling og gikk inn i den åpne forlengelsesstudien. Av disse fullførte 427 pasienter 2 år med åpen oppfølging og ble dermed eksponert for Cimzia i totalt 148 uker. Den observerte responsraten for ACR 20 ved dette tidspunktet var 91 %. Reduksjonen (RA-I) i DAS28 (ESR) fra utgangspunktet var også signifikant større ( $p < 0,001$ ) ved uke 52 (RA-I) og uke 24 (RA-II), sammenlignet med placebo, og ble opprettholdt i 2 år i den åpne forlengelsesstudien for RA-I.

**Tabell 3 ACR-respons i de kliniske studiene RA-I og RA-II**

Respons	Studie RA-I Metotreksat-kombinasjon (24 og 52 uker)		Studie RA-II Metotreksat-kombinasjon (24 uker)	
	Placebo + MTX n=199	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke n=393	Placebo + MTX n=127	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke n=246
<b>ACR 20</b>				
Uke 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Uke 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Uke 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Uke 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Uke 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Uke 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
”Major clinical response” <sup>a</sup>	1 %	13 %**		

Cimzia vs. placebo: \* $p \leq 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$

<sup>a</sup>. ”Major clinical response” er definert som oppnådd ACR 70-respons ved hver vurdering i en sammenhengende 6-månedersperiode.

p-verdier for sammenligning av behandlingene er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling og region er inkludert.

Responsraten (%) er basert på antall pasienter som bidrar med informasjon (n) på det aktuelle endepunktet og tidspunktet, og dette antallet kan være forskjellig fra n.

I C-EARLY-studien ble det primære og de viktigste sekundære endepunktene nådd. De viktigste resultatene fra studien er presentert i tabell 4.

**Tabell 4: C-EARLY-studien: prosentandel av pasientene med opprettholdt remisjon og opprettholdt lav sykdomsaktivitet ved uke 52**

Respons	Placebo+MTX n=213	Cimzia 200 mg + MTX n=655
<b>Opprettholdt remisjon*</b> (DAS28(ESR) < 2,6 både ved uke 40 og uke 52)	15,0 %	28,9 %**
<b>Opprettholdt lav sykdomsaktivitet</b> (DAS28(ESR) ≤ 3,2 både ved uke 40 og uke 52)	28,6 %	43,8 %**

\*Primært endepunkt i C-EARLY-studien (til uke 52)

Fullt analysesett, imputasjon av manglende verdier for ikke-respondere.

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

p-verdien ble beregnet ved bruk av en logistisk regresjonsmodell med faktorer for behandling, region og tid siden RA-diagnose ved utgangspunktet ( $\leq 4$  måneder vs.  $> 4$  måneder)

Pasienter i Cimzia + metotreksatgruppen hadde en større reduksjon fra utgangspunktet i DAS28(ESR) enn placebo + metotreksatgruppen. Dette ble sett så tidlig som uke 2 og fortsatte til og med uke 52 ( $p < 0,001$  ved hvert besøk). Vurdering av remisjon (DAS28(ESR) < 2,6), status for lav sykdomsaktivitet (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR 50 og ACR 70 per besøk viste at behandling med Cimzia + metotreksat førte til raskere og høyere respons enn behandling med placebo+metotreksat. Disse resultatene ble opprettholdt i 52 uker ved behandling hos personer som ikke tidligere var behandlet med DMARDs.

#### *Radiografisk respons*

I RA-I ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i mTSS og dens komponenter, erosjonsscore og score for reduksjon av leddspalter (JSN), ved uke 52, sammenlignet med verdier ved utgangspunktet. Pasienter som fikk Cimzia viste en signifikant mindre radiografisk progresjon ved uke 24 og uke 52 enn pasienter som fikk placebo (se tabell 5). I placebogruppen opplevde 52 % av pasientene ingen radiografisk progresjon (mTSS ≤ 0,0) ved uke 52 sammenlignet med 69 % i gruppen som fikk behandling med 200 mg Cimzia.

**Tabell 5 Endringer i løpet av 12 måneder i RA-I**

	Placebo + MTX n=199 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n=393 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Gjennomsnittlig forskjell
<b>mTSS</b>			
Uke 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Erosjonsscore</b>			
Uke 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>JSN-score</b>			
Uke 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-verdier var  $< 0,001$  for både mTSS og erosjonsscore og  $\leq 0,01$  for JSN-score ("Joint Space Narrowing"). En ANCOVA ble tilpasset til den rangerte endringen fra utgangsverdien for hver måling, med region og behandling som parametre og rangert utgangsverdi som en kovariat.

Av de 783 pasientene som i utgangspunktet var randomisert til aktiv behandling i RA-I, fullførte 508 pasienter 52 uker med placebokontrollert behandling og gikk inn i den åpne forlengelsesstudien. Vedvarende hemming av progresjon av strukturell skade ble vist i en undergruppe på 449 av disse pasientene som fullførte minst 2 års behandling med Cimzia (RA-I og åpen forlengelsesstudie) og hadde evaluerbare data etter 2 år.

I C-EARLY hemmet Cimzia + metotreksat den radiografiske progresjonen sammenlignet med placebo + metotreksat ved uke 52 (se tabell 6). I placebo+metotreksatgruppen opplevde 49,7 % av pasientene ingen radiografisk progresjon (endring i mTSS ≤ 0,5) ved uke 52 sammenlignet med 70,3 % i gruppen som fikk Cimzia + metotreksat ( $p < 0,001$ ).

**Tabell 6 Radiografisk endring ved uke 52 i studien C-EARLY**

	<b>Placebo + MTX</b> n=163 Gjennomsnitt (SD)	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> n=528 Gjennomsnitt (SD)	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX</b> Forskjell*
<b>mTSS</b> Uke 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
<b>Erosjonsscore</b> Uke 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<b>JSN-score</b> Uke 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografisk sett med lineær ekstrapolering.

\* Hodges-Lehmann punkttestimat for forskjellen og 95 % asymptotisk (Moses) konfidensintervall.

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

p-verdien ble beregnet ved bruk av en ANCOVA-modell for rangeringene, med behandling, region og tid siden RA-diagnose ved utgangspunktet ( $\leq 4$  måneder vs.  $> 4$  måneder) som parametre og rangert utgangsverdi som en kovariat.

#### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helse relaterte resultater*

I RA-I og RA-II rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon, vurdert ved hjelp av spørreskjemaet "Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)" og i trøtthet (fatigue) rapportert ved bruk av "Fatigue Assessment Scale (FAS)" fra i uke 1 og til slutten av studien sammenlignet med placebo. I begge de kliniske studiene rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikant større forbedringer i SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og alle delscore. Forbedringer i fysisk funksjon og HRQoL ble opprettholdt i 2 år i den åpne forlengelsesstudien for RA-I. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte statistisk signifikante forbedringer i "Work Productivity Survey" sammenlignet med placebo.

I C-EARLY rapporterte pasienter som ble behandlet med Cimzia + metotreksat signifikante forbedringer i smerte ved uke 52 sammenlignet med placebo + metotreksat, vurdert ved bruk av "Patient Assessment of Arthritis Pain" (PAAP) – 48,5 vs.- 44,0 (gjennomsnitt ved bruk av minste kvadraters metode) ( $p < 0,05$ ).

#### *Klinisk studie DoseFlex*

Effekten og sikkerheten av to doseringsregimer (200 mg annenhver uke og 400 mg hver 4. uke) av Cimzia versus placebo ble undersøkt i en 18-ukers åpen innkjøringsperiode og en 16-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt diagnostisert i henhold til ACR-kriteriene, og som ikke hadde en tilstrekkelig respons på metotreksat.

Pasientene fikk ladningsdoser av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av 200 mg Cimzia annenhver uke i løpet av den første, åpne perioden. Respondere (som oppnådde ACR 20) ved uke 16 ble ved uke 18 randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke, 400 mg Cimzia hver 4. uke eller placebo i kombinasjon med metotreksat i ytterligere 16 uker (total studievarighet, 34 uker). Disse tre gruppene var likt fordelt med hensyn til klinisk respons etter den aktive innkjøringsperioden (ACR 20, 83-84 % ved uke 18).

Det primære endepunktet for studien var ACR 20-responsrate ved uke 34. Resultatene ved uke 34 er vist i tabell 7. For begge Cimzia-regimene ble det vist vedvarende klinisk respons som var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved uke 34. Endepunktet ACR 20 ble nådd med både 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg hver 4. uke.

**Tabell 7 ACR-respons i den kliniske studien DoseFlex ved uke 34**

Behandlingsregime uke 0-16	Cimzia 400 mg + MTX ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke		
Randomisert, dobbeltblindet behandlingsregime uke 18-34	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke	Cimzia 400 mg + MTX hver 4. uke
	n=69	n=70	n=69
<b>ACR 20</b> p-verdi*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
<b>ACR 50</b> p-verdi*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
<b>ACR 70</b> p-verdi*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: Ikke relevant

\*p-verdier ved sammenligning av 200 mg Cimzia vs. placebo og 400 mg Cimzia vs. placebo er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling er inkludert.

Aksial spondylartritt (undergrupper med ikke-radiografisk aksial spondylartritt og ankyloserende spondylitt)

AS001

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i én multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AS001) med 325 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aktiv aksial spondylartritt av minst 3 måneders varighet, definert ved “Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria” for aksial spondylartritt. Den totale populasjonen med aksial spondylartritt omfattet undergrupper med og uten (ikke-radiografisk aksial spondylartritt [nr-axSpA]) radiografisk påvist ankyloserende spondylitt (også kjent som radiografisk aksial spondylartritt). Pasientene hadde aktiv sykdom definert ved “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (BASDAI)  $\geq 4$ , ryggmerter  $\geq 4$  på en numerisk skala (“Numeric Rating Scale”, NRS) fra 0 til 10 og økt CRP eller sakroiliitt påvist ved MR. Pasientene måtte ha vært intolerante overfor eller hatt utilstrekkelig respons på minst ett NSAID. Totalt 16 % av pasientene hadde tidligere vært eksponert for en TNF-antagonist. Pasientene ble behandlet med en laddningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4 (begge behandlingsgruppene) eller placebo, etterfulgt av enten 200 mg Cimzia annenhver uke eller 400 mg Cimzia hver 4. uke, eller placebo. 87,7 % av pasientene fikk NSAIDs samtidig. Primærendepunktet for effekt var responsrate av ASAS20 ved uke 12. Den 24 ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte behandlingsperioden i studien ble etterfulgt av en 24 ukers doseblindet behandlingsperiode og en 156 ukers åpen behandlingsperiode. Maksimal varighet av studien var 204 uker. Alle pasientene fikk Cimzia både i den doseblindede og den åpne oppfølgingsperioden. Totalt 199 personer (61,2 % av de randomiserte personene) fullførte studien til og med uke 204.

*Hovedresultater for effekt*

I den kliniske studien AS001, ble ASAS20-respons ved uke 12 oppnådd hos 58 % av pasientene som fikk 200 mg Cimzia annenhver uke og hos 64 % av pasientene som fikk 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med 38 % av pasientene som fikk placebo ( $p < 0,01$ ). I den totale populasjonen var prosentandelen av ASAS20-responsere klinisk relevant og signifikant høyere for behandlingsgruppen med 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk fra uke 1 til og med uke 24 ( $p \leq 0,001$  ved hvert besøk). Ved uke 12 og 24 var prosentandelen av pasienter med ASAS40-respons høyere i Cimzia-gruppene enn i placebogruppen.

Lignende resultater ble oppnådd både i undergruppen med ankyloserende spondylitt og med ikke-radiografisk aksial spondylartritt. Hos kvinner var ikke ASAS20-respons statistisk signifikant forskjellig fra placebo før etter uke 12.

Forbedringer i ASAS 5/6, delvis remisjon og BASDAI-50 var statistisk signifikant ved uke 12 og uke 24, og vedvarte opptil uke 48 både i den totale populasjonen og i undergruppene. Hovedresultatene for effekt fra den kliniske studien AS001 er vist i tabell 8.

Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble forbedringer i alle de tidligere nevnte hovedparametrene for effekt opprettholdt til og med uke 204 både i den totale populasjonen og i undergruppene.

**Tabell 8 Hovedresultatene for effekt i klinisk studie AS001 (prosentandel av pasientene)**

Parameter	Ankyloserende spondylitt		Ikke-radiografisk aksial spondylartritt		Aksial spondylartritt Total populasjon	
	Placebo n=57	Cimzia alle doserings- regimer <sup>(a)</sup> n=121	Placebo n=50	Cimzia alle doserings- regimer <sup>(a)</sup> n=97	Placebo n=107	Cimzia alle doserings- regimer <sup>(a)</sup> n=218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Uke 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Uke 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Uke 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Uke 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
<b>Delvis remisjon<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Uke 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Uke 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

<sup>(a)</sup> Alle doseringsregimer med Cimzia = data fra 200 mg Cimzia gitt annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4 pluss 400 mg Cimzia gitt hver 4. uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter

<sup>(c)</sup> P-verdier for sammenligning av behandlingene er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling og region er inkludert.

<sup>(d)</sup> Fullt analysesett

NA = ikke tilgjengelig

\*p ≤ 0,05, Cimzia vs. placebo

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

#### *Bevegelighet i ryggraden*

Bevegelighet i ryggraden ble undersøkt i den dobbeltblinde, placebokontrollerte perioden ved bruk av BASMI ved flere tidspunkter, inkludert ved utgangspunktet, i uke 12 og uke 24. Ved hvert besøk etter utgangspunktet ble det vist klinisk relevante og statistisk signifikante forskjeller mellom pasienter behandlet med Cimzia og pasienter behandlet med placebo. Forskjellen fra placebo hadde en tendens til å være større i undergruppen med nr-axSpA enn i undergruppen med ankyloserende spondylitt, noe som kan skyldes mindre kronisk strukturell skade hos nr-axSpA-pasienter.

Forbedringen i BASMI lineær score som var oppnådd ved uke 24 ble opprettholdt til og med uke 204 for pasienter som fortsatt var i studien.

### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater*

I den kliniske studien AS001 rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon vurdert ved hjelp av BASFI, og i smerter vurdert ved hjelp av "Total and Nocturnal Back Pain" NRS-skala, sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i trøtthet (fatigue) uttrykt ved bruk av fatigue-delen av BASDAI, og i helserelatert livskvalitet målt ved bruk av "ankylosing spondylitis QoL" (ASQoL) og SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og alle delscore, sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i aksial spondylartritt-relatert produktivitet på jobb og hjemme, uttrykt ved bruk av "Work Productivity Survey", sammenlignet med placebo. Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble forbedringer i alle de tidligere nevnte parametrene i stor grad opprettholdt til og med uke 204.

### *Hemming av inflammasjon vist ved magnetisk resonanstomografi (MRI)*

I en substudie med billeddiagnostikk hos 153 pasienter ble tegn på inflammasjon vurdert ved bruk av MRI i uke 12 og uttrykt som endring fra utgangspunktet i SPARCC ("Spondyloarthritis Research Consortium of Canada")-score for iliosakralledd og ASspiMRI-a-score i Berlin-modifikasjonene for ryggraden. Ved uke 12 ble det sett signifikant hemming av tegn på inflammasjon både i iliosakralledd og i ryggraden hos pasienter som ble behandlet med Cimzia (alle dosegrupper), i den totale populasjonen med aksial spondylartritt samt i undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

Hos pasientene som fortsatt var i studien og som både hadde utgangsverdier og verdier ved uke 204, ble hemming av tegn på inflammasjon både i iliosakralledd (n=72) og i ryggraden (n=82) i stor grad opprettholdt til og med uke 204 i den totale populasjonen med aksial spondylartritt samt i undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

## C-OPTIMISE

Effekten og sikkerheten ved dosereduksjon og seponering av behandling hos pasienter med opprettholdt remisjon ble vurdert hos voksne pasienter (18–45 år) med tidlig aktiv axSpA (symptomvarighet kortere enn 5 år), en ASDAS-score på  $\geq 2,1$  (og lignende inklusjonskriterier for sykdom som i AS001-studien) og som hadde utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs eller en intoleranse overfor NSAIDs eller der NSAIDs var kontraindisert. Pasientene omfattet både AS- og nr-axSpA-undergrupper av axSpA, og ble inkludert i en åpen innkjøringsperiode på 48 uker (del A), der alle fikk 3 ladningsdoser av Cimzia 400 mg i uke 0, 2 og 4, etterfulgt av Cimzia 200 mg annenhver uke fra uke 6 til uke 46.

Pasienter som hadde opprettholdt remisjon (definert som inaktiv sykdom (ASDAS < 1,3) i en periode på minst 12 uker) og forble i remisjon ved uke 48, ble randomisert til del B og fikk enten Cimzia 200 mg annenhver uke (n=104), Cimzia 200 mg hver 4. uke (dosereduksjon, n=105) eller placebo (seponering av behandling, n=104) i 48 uker.

Den primære effektvariabelen var prosentandelen av pasienter som ikke fikk oppblussing i løpet av del B.

Pasienter som fikk oppblussing i del B, dvs. hadde en ASDAS på  $\geq 2,1$  ved to påfølgende besøk eller ASDAS > 3,5 ved alle besøk i del B, fikk escape-behandling med Cimzia 200 mg annenhver uke i minst 12 uker (med ladningsdose av Cimzia 400 mg i uke 0, 2 og 4 hos pasienter som fikk placebo).

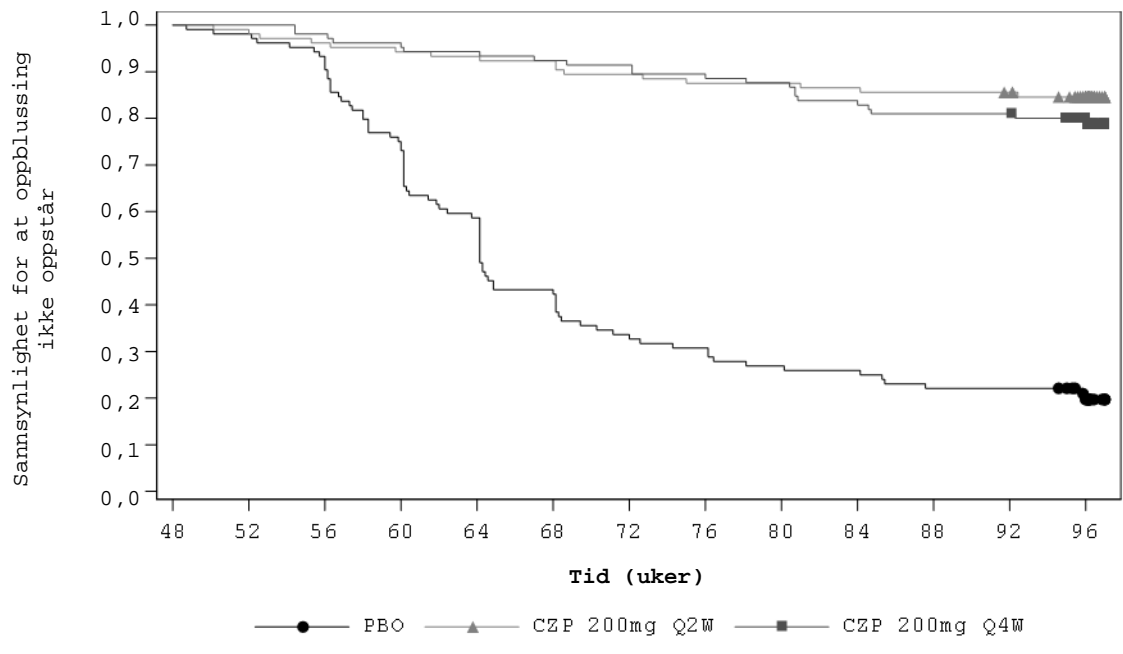
### *Klinisk respons*

Prosentandelen av pasienter som hadde opprettholdt remisjon ved uke 48 i del A var 43,9 % for den totale axSpA-populasjonen, og var tilsvarende i undergruppene nr-axSpA (45,3 %) og AS (42,8 %).

Blant pasientene som ble randomisert til del B (n=313), fikk en statistisk signifikant ( $p < 0,001$ , NRI) høyere andel av pasientene ikke oppblussing når de fortsatte behandlingen med Cimzia 200 mg annenhver uke (83,7 %) eller Cimzia 200 mg hver 4. uke (79,0 %) sammenlignet med seponering av behandlingen (20,2 %).

Forskjellen i tid til oppblussing mellom gruppen der behandlingen ble seponert og hver av gruppene som fikk Cimzia, var statistisk signifikant ( $p < 0,001$  for hver sammenligning) og av klinisk betydning. I placebogruppen startet oppblussing ca. 8 uker etter at Cimzia ble seponert, og de fleste tilfellene av oppblussing oppsto innen 24 uker etter at behandlingen ble seponert (figur 1).

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til oppblussing**



<sup>1</sup>Ikke-responder-imputasjon (NRI) ble brukt. Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter  
Merk: Tid til oppblussing ble definert som tiden fra datoen for randomisering til datoen for oppblussing. For studiedeltakere som ikke fikk oppblussing, ble tiden til oppblussing sensurert på datoen for uke 96-besøket.

Kaplan-Meier-kurven ble avkortet til 97 uker mens  $< 5\%$  av deltakerne fremdeles var med i studien.

Resultater for del B er vist i tabell 9.

**Tabell 9 Vedlikehold av klinisk respons i del B ved uke 96**

Endepunkter	Placebo (behandling seponert) n=104	CIMZIA 200 mg annenhver uke n=104	CIMZIA 200 mg hver 4. uke n=105
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Del B baseline (uke 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Uke 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
<b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Del B baseline (uke 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Uke 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
<b>BASDAI endring fra del B baseline (uke 48), LS gj.snitt (SE)<sup>2</sup></b>			
Uke 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
<b>ASDAS endring fra del B baseline (uke 48), LS gj.snitt (SE)<sup>2</sup></b>			
Uke 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

<sup>1</sup>Ikke-responder-imputasjon (NRI) ble brukt. Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter

<sup>2</sup>blandet effektmodell med gjentatte målinger (MMRM, mixed model repeated measures) ble brukt.  
Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter

ASDAS-MI = "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score"-Vesentlig forbedring (Major improvement). ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40= ASAS 40 % responskriterier, SE = Standardfeil.

Merk: ASDAS vesentlig forbedring (Major improvement) er definert som en reduksjon fra baseline på  $\geq 2.0$ .

Merk: Baseline for del A ble brukt som referanse for å definere ASDAS parametre for klinisk forbedring og ASAS-parametre

\* Nominell  $p < 0,001$ , Cimzia versus placebo

#### *Hemming av inflammasjon vist ved magnetisk resonanstomografi (MR)*

I del B ble tegn på inflammasjon vurdert med MR ved uke 48 og ved uke 96 og uttrykt som endring fra baseline i SIJ SPARCC og ASspiMRI-a-score i Berlin-modifikasjonene. Pasienter som hadde opprettholdt remisjon ved uke 48 hadde ingen eller svært lav grad av inflammasjon, og ingen relevant økning i inflammasjon ble observert ved uke 96, uavhengig av behandlingsgruppe.

#### *Ny behandling av pasienter som hadde oppblussing*

I del B fikk 70 % (73/104) av pasienter som fikk placebo, 14 % (15/105) av pasienter behandlet med Cimzia 200 mg hver 4. uke og 6,7 % (7/104) av pasienter behandlet med Cimzia 200 mg annenhver uke oppblussing og ble deretter behandlet med Cimzia 200 mg annenhver uke.

Blant de 15 pasientene som fikk oppblussing i gruppen som fikk Cimzia 200 mg hver 4. uke, fullførte alle pasientene 12 ukers med Cimzia og hadde tilgjengelige ASDAS-data, hvorav 12 (80 %) hadde ASDAS lav sykdomsaktivitet eller inaktiv sykdom (dvs. alle ASDAS  $< 2,1$ ) 12 uker etter gjenopptak av den åpne behandlingen.

Blant de 73 pasientene som fikk oppblussing i gruppen der behandlingen ble seponert, fullførte 71 pasienter 12 ukers «rescue»-behandling med Cimzia og hadde tilgjengelige ASDAS-data, hvorav 64 (90 %) hadde ASDAS lav sykdomsaktivitet eller inaktiv sykdom (dvs. alle ASDAS  $< 2,1$ ) 12 uker etter gjenopptak av den åpne behandlingen.

På grunnlag av resultatene fra C-OPTIMISE, kan en dosereduksjon hos pasienter med opprettholdt remisjon vurderes etter 1 års behandling med Cimzia (se pkt. 4.2). Seponering av Cimzia-behandling er forbundet med høy risiko for oppblussing.

#### Ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA)

Effekten og sikkerheten til Cimzia ble undersøkt i en 52 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AS0006) med 317 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aksial spondylartritt og ryggsmarter av minst 12 måneders varighet. Pasientene måtte oppfylle ASAS-kriteriene for nr-axSpA (ikke inkludert familiehistorie og god respons på NSAIDs), og hatt objektive tegn på inflammasjon indikert ved C-reaktivt proteinnivå (CRP) over øvre grense for normalområde og/eller sakroiliitt påvist ved MR, som indikerer inflammatorisk sykdom (positiv CRP ( $> ULN$ ) og/eller positiv MR), men uten endelig radiografisk bevis på strukturell skade på iliosakralledd. Pasientene hadde aktiv sykdom definert ved BASDAI  $\geq 4$  og ryggsmarter  $\geq 4$  på 0 til 10 NRS. Pasientene måtte ha vært intolerante overfor eller hatt utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs. Pasientene ble behandlet med placebo eller en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av 200 mg Cimzia annenhver uke. Bruk av og dosejustering av legemidler til standard behandling (for eksempel NSAIDs, DMARDs, kortikosteroider, analgetika) var tillatt til enhver tid. Den primære effektvariabelen var stor forbedring i respons på "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score" (ASDAS-MI) ved uke 52. ASDAS-MI-respons ble definert som en ASDAS-reduksjon (forbedring)  $\geq 2,0$  sammenlignet med baseline eller oppnåelse av lavest mulige score. ASAS 40 var et sekundært endepunkt.

Ved baseline hadde 37 % og 41 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (ASDAS  $\geq 2,1$ ,  $\leq 3,5$ ), og 62 %, og 58 % av pasientene hadde svært høy sykdomsaktivitet (ASDAS  $> 3,5$ ) i henholdsvis Cimzia-gruppen og placebogruppen.



### *Klinisk respons*

Studie AS0006, utført hos pasienter uten radiografiske tegn på inflammasjon i iliosakralleddene, bekreftet effekten som tidligere er demonstrert i denne undergruppen i AS001-studien.

Ved uke 52 oppnådde en statistisk signifikant større andel Cimzia-behandlede pasienter ASDAS-MI respons, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter hadde også forbedringer sammenlignet med placebo for flere av komponentene som inngår i sykdomsaktivitet ved aksial spondylartritt, inkludert CRP. Ved både uke 12 og 52 var ASAS 40-responsene signifikant større enn placebo. De viktigste resultatene er presentert i tabell 10.

**Tabell 10: Respons for ASDAS-MI og ASAS 40 i AS0006 (prosentandel av pasientene)**

Parameter	Placebo N= 158	Cimzia <sup>a</sup> 200 mg annenhver uke N= 159
ASDAS-MI Uke 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Uke 12	11 %	48 %*
Uke 52	16 %	57 %*

<sup>a</sup> Cimzia administrert annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg ved uke 0, 2 og 4

\*  $p < 0,001$

Alle prosentandeler gjenspeiler andelen pasienter som responderte i hele analysesettet.

Ved uke 52 var prosentandelen pasienter som oppnådde ASDAS inaktiv sykdom (ASDAS < 1,3) 36,4 % for Cimzia-gruppen, sammenlignet med 11,8 % for placebogruppen.

Ved uke 52 viste pasienter behandlet med Cimzia en klinisk relevant forbedring i MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig endring fra baseline målt ved minste kvadraters metode (LS) var henholdsvis -2,4, -0,2).

### Psoriasisartritt

Effekt og sikkerhet av Cimzia ble undersøkt i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (PsA001) med 409 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aktiv psoriasisartritt av minst 6 måneders varighet, definert ved klassifiseringskriteriene for psoriasisartritt ("Classification Criteria for Psoriatic Arthritis", CASPAR). Pasientene hadde  $\geq 3$  ledd med hevelse og ømhet og økning i akutfase-reaktanter. Pasientene hadde også aktive psoriasislesjoner i huden eller dokumentert tidligere psoriasis og hadde hatt manglende effekt av ett eller flere DMARDs. Tidligere behandling med én TNF-antagonist var tillatt, og 20 % av pasientene var tidligere eksponert for en TNF-antagonist. Pasientene fikk en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4 (begge behandlingsgruppene) eller placebo, etterfulgt av enten 200 mg Cimzia annenhver uke, 400 mg Cimzia hver 4. uke eller placebo annenhver uke. 72,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med NSAIDs, mens 70,2 % fikk samtidig behandling med konvensjonelle DMARDs. De to primære endepunktene var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR20-respons ved uke 12 og endring fra utgangspunktet i "modified Total Sharp Score" (mTSS) ved uke 24. Effekt og sikkerhet av Cimzia hos pasienter med psoriasisartritt der de mest fremtredende symptomene var sakroiliitt eller aksial spondylartritt, er ikke analysert hver for seg. Den 24 ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte behandlingsperioden i studien ble etterfulgt av en 24 ukers doseblindet behandlingsperiode og en 168 ukers åpen behandlingsperiode. Maksimal varighet av studien var 216 uker. Alle pasientene fikk Cimzia både i den doseblindede og den åpne oppfølgingsperioden. Totalt 264 personer (64,5 %) fullførte studien til og med uke 216.

### ACR-respons

Cimzia-behandlede pasienter hadde en statistisk signifikant høyere responsrate for ACR 20 ved uke 12 og uke 24 enn pasientene som fikk placebo ( $p < 0,001$ ). Prosentandelen av ACR 20-respondere

var klinisk relevant for behandlingsgruppene som fikk 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk etter utgangspunktet til og med uke 24 (nominell  $p \leq 0,001$  ved hvert besøk). Cimzia-behandlede pasienter hadde også signifikante forbedringer i responsrater for ACR 50 og ACR 70. Ved uke 12 og 24 ble det sett forbedringer i parametre for perifer aktivitet som er karakteristisk for psoriasisartritt (f.eks. antall ledd med hevelse, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt) hos pasienter som ble behandlet med Cimzia (nominell  $p$ -verdi  $p < 0,01$ ).

Hovedresultatene for effekt fra den kliniske studien PsA001 er vist i tabell 11.

**Tabell 11 Hovedresultatene for effekt i klinisk studie PsA001 (prosentandel av pasientene)**

<b>Respons</b>	<b>Placebo n=136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg Q2W n=138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg Q4W n=135</b>
<b>ACR 20</b>			
Uke 12	24 %	58 %**	52 %**
Uke 24	24 %	64 %**	56 %**
<b>ACR 50</b>			
Uke 12	11 %	36 %**	33 %**
Uke 24	13 %	44 %**	40 %**
<b>ACR 70</b>			
Uke 12	3 %	25 %**	13 %*
Uke 24	4 %	28 %**	24 %**
<b>Respons</b>	<b>Placebo n=86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg Q2W n=90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg Q4W n=76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
<b>Uke 12</b>	14 %	47 %***	47 %***
<b>Uke 24</b>	15 %	62 %***	61 %***
<b>Uke 48</b>	N/A	67 %	62 %

<sup>(a)</sup> 200 mg Cimzia gitt annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> 400 mg Cimzia gitt hver 4. uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(c)</sup> Hos individer der minst 3 % av kroppsoverflaten (BSA) er affisert av psoriasis ved utgangspunktet

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

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

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

Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter. Behandlingsforskjell: Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (og korresponderende 95 % KI og  $p$ -verdier) er estimert ved bruk av en standard tosidig Walds test for asymptotisk standardfeil. NRI (“Non-responder imputation”)-analyse er benyttet for pasienter som ikke fikk behandling eller hadde manglende data.

Blant 273 pasienter som innledningsvis ble randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke var 237 (86,8 %) fortsatt på denne behandlingen ved uke 48. Av de 138 pasientene som var randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke hadde 92, 68 og 48 pasienter henholdsvis ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-respons ved uke 48. Av de 135 pasientene som var randomisert til 400 mg Cimzia hver 4. uke, hadde 89, 62 og 41 pasienter henholdsvis ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-respons.

Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble responsrater for ACR 20, ACR 50 og ACR 70 opprettholdt til og med uke 216. Dette gjaldt også de andre parametrene for perifer aktivitet (f.eks. antall ledd med hevelse, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt).

#### *Radiografisk respons*

I klinisk studie PsA001 ble hemming av progresjonen av strukturell skade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i mTSS (“modified Total Sharp Score”) og dens komponenter, erosjonsscore (ES) og score for reduksjon av leddspalter (JSN) ved uke 24, sammenlignet med verdier ved utgangspunktet. mTSS-score ble modifisert for psoriasisartritt ved å legge til distale interfalangeale

ledd i hender. Cimzia-behandling hemmet den radiografiske progresjonen sammenlignet med placebo ved uke 24, målt som endring av total mTSS-score i forhold til utgangspunktet (gjennomsnittlig score ved minste kvadraters metode (LS mean) [ $\pm$ SE] var 0,28 [ $\pm$ 0,07] i placebogruppen, sammenlignet med 0,06 [ $\pm$ 0,06] i alle dosegruppene med Cimzia;  $p=0,007$ ). Hemming av radiografisk progresjon ble opprettholdt med Cimzia-behandling opptil uke 48 i undergruppen av pasienter med høyere risiko for radiografisk progresjon (pasienter med mTSS-score  $> 6$  ved utgangspunktet). Hemming av radiografisk progresjon ble videre opprettholdt opptil uke 216 hos pasientene som fortsatt var i studien.

#### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater*

I klinisk studie PsA001 rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon vurdert ved hjelp av spørreskjemaet "Health Assessment Questionnaire – Disability Index" (HAQ-DI) og i smerter vurdert ved bruk av PAAP og i trøtthet (fatigue) rapportert ved bruk av "Fatigue Assessment Scale" (FAS), sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i helserelatert livskvalitet målt ved bruk av psoriasisartritt QoL (PsAQoL) og SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og i psoriasisartritt-relatert produktivitet på jobb og hjemme uttrykt ved bruk av "Work Productivity Survey", sammenlignet med placebo. Forbedringer i alle de tidligere nevnte parametrene ble opprettholdt til og med uke 216.

#### Plakkpsoriasis

Effekt og sikkerhet av Cimzia ble undersøkt i to placebokontrollerte studier (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og én placebokontrollert og aktivt kontrollert studie (CIMPACT) hos pasienter  $\geq 18$  år med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis i minst 6 måneder. Pasientene hadde en PASI-score ("Psoriasis Area og Severity Index", indeks for utbredelsen og alvorlighetsgraden av psoriasis) på  $\geq 12$ , Utbredelse på kroppsoverflaten (BSA, "body surface area involvement") på  $\geq 10\%$ , PGA ("Physician Global Assessment, samlet legevurdering) på  $\geq 3$ , og var kandidater for systemisk behandling og/eller fototerapi og/eller fotokjemoterapi. Pasienter som var "primære" ikke-respondere på all tidligere behandling med biologiske legemidler (definert som ingen respons innen de første 12 ukene av behandlingen) ble ekskludert fra fase III-studiene (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Effekten og sikkerheten av Cimzia ble evaluert mot etanercept i CIMPACT-studien.

I studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var de ko-primære endepunktene for effekt andelen pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet" (med en reduksjon på minst 2 punkter fra baseline) i uke 16. I CIMPACT-studien var det primære endepunktet for effekt andelen pasienter som oppnådde PASI 75 i uke 12. PASI 75 og PGA i uke 16 var viktige sekundære endepunkter. PASI 90 i uke 16 var et viktig sekundært endepunkt i alle 3 studiene.

I studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 ble henholdsvis 234 pasienter og 227 pasienter evaluert. I begge studiene ble pasienter randomisert til å få placebo eller Cimzia 200 mg annenhver uke (etter en laddningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg annenhver uke. Ved uke 16 fortsatte pasientene som var randomisert til Cimzia og som oppnådde en PASI 50-respons, å få Cimzia opptil uke 48 med samme randomiserte dose. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo og som oppnådde en PASI 50-respons, men ikke PASI 75-respons i uke 16, fikk Cimzia 200 mg annenhver uke (med en laddningsdose av Cimzia 400 mg ved uke 16, 18 og 20). Pasienter med utilstrekkelig respons i uke 16 (ikke-respondere for PASI 50), var kvalifisert til å få åpen behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke i maksimalt 128 uker.

I CIMPACT-studien ble 559 pasienter evaluert. Pasientene ble randomisert til å få placebo eller Cimzia 200 mg annenhver uke (etter en laddningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg annenhver uke opptil uke 16, eller etanercept 50 mg to ganger i uken opptil uke 12. Pasienter som opprinnelig var randomisert til Cimzia som oppnådde en PASI 75-respons ved uke 16, ble randomisert på nytt ut fra deres opprinnelige doseringsplan. Pasienter på Cimzia 200 mg annenhver uke ble randomisert på nytt til Cimzia 200 mg annenhver uke, Cimzia 400 mg hver 4. uke eller placebo. Pasienter på Cimzia 400 mg annenhver uke ble randomisert på nytt til Cimzia 400 mg annenhver uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo. Pasientene ble evaluert på en dobbeltblindet placebokontrollert måte til og med uke 48. Alle forsøkspersonene som ikke oppnådde

en PASI 75-respons ved uke 16, ble overført til en “escape-arm“ og fikk åpen behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke i maksimalt 128 uker.

I alle de tre studiene ble den blindede 48-ukers vedlikeholdsperioden etterfulgt av en 96-ukers åpen behandlingsperiode for pasientene som var PASI 50-respondere ved uke 48. Alle disse pasientene, inkludert de som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke, startet den åpne behandlingsperioden med Cimzia 200 mg annenhver uke.

Pasientene var hovedsakelig menn (64 %) og av kaukasisk opprinnelse (94 %), med en gjennomsnittsalder på 45,7 år (18-80 år). Av disse var 7,2 %  $\geq$  65 år. Av de 850 pasientene som ble randomisert til å få placebo eller Cimzia i disse placebokontrollerte studiene, hadde 29 % av pasientene ikke tidligere fått systemisk behandling for psoriasis. 47 % hadde tidligere fått fototerapi eller fotokjemoterapi, og 30 % hadde tidligere fått behandling med biologiske legemidler for psoriasis. Av de 850 pasientene hadde 14 % fått minst én TNF-antagonist, 13 % hadde fått en anti-IL-17 og 5 % hadde fått en anti-IL 12/23. Atten prosent av pasientene rapporterte at de hadde psoriasisartritt ved baseline. Gjennomsnittlig PASI-score ved baseline var 20 og varierte fra 12 til 69. PGA-score ved baseline varierte fra moderat (70 %) til alvorlig (30 %). Gjennomsnittlig BSA ved baseline var 25 % og varierte fra 10 % til 96 %.

#### Klinisk respons ved uke 16 og 48

Hovedresultatene fra studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 er presentert i tabell 12.

**Tabell 12 Klinisk respons i studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 ved uke 16 og uke 48**

	Uke 16			Uke 48	
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo n=51	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=95	Cimzia 400 mg Q2W n=88	Cimzia 200 mg Q2W n=95	Cimzia 400 mg Q2W n=88
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <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 %
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo n=49	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=91	Cimzia 400 mg Q2W n=87	Cimzia 200 mg Q2W n=91	Cimzia 400 mg Q2W n=87
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <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 administrert annenhver uke etter en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5-kategoriskala. Kriteriene for behandlingssuksess “tilhelet“ (0) eller “nesten tilhelet“ (1) var ingen tegn på psoriasis eller normal- til rosafargede lesjoner, ingen fortykning av plakk og ingen til minimal fokal skjelling.

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

Responsrater og p-verdier for PASI og PGA ble estimert ut fra en logistisk regresjonsmodell der manglende data ble imputert ved bruk av multipl imputasjon basert på MCMC-metoden. Forsøkspersoner som ble overført til “escape-arm“ eller ble trukket fra studien (basert på ikke oppnådd PASI 50-respons), ble behandlet som ikke-respondere ved uke 48. Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter.

Hovedresultatene fra CIMPACT-studien er presentert i tabell 13.

**Tabell 13 Klinisk respons i CIMPACT-studien ved uke 12 og uke 16**

	Week 12			Etanercept 50 mg BiW n=170	Week 16		
	Placebo n=57	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=165	Cimzia 400 mg Q2W n=167		Placebo n=57	Cimzia 200 mg Q2W n=165	Cimzia 400 mg Q2W n=167
PASI 75	5 %	61,3 %*.§	66,7 %*.§§	53,3 %	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1 %	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <sup>b)</sup>	1,9%	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg administrert annenhver uke etter en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5-kategoriskala. Kriteriene for behandlingssuksess "tilhelet" (0) eller "nesten tilhelet" (1) var ingen tegn på psoriasis eller normal- til rosafargede lesjoner, ingen fortykning av plakk og ingen til minimal fokal skjelling.

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

§ Cimzia 200 mg annenhver uke viste ingen bedre effekt ("non-inferiority") enn etanercept 50 mg to ganger i uken (forskjellen mellom etanercept og Cimzia 200 mg annenhver uke var på 8,0 %, 95 % KI -2,9, 18,9, basert på en forhåndsdefinert non-inferioritetsmargin på 10 %).

§§ Cimzia 400 mg annenhver uke hadde bedre effekt enn etanercept 50 mg to ganger i uken ( $p < 0,05$ )

\*\* Cimzia versus placebo  $p < 0,001$ . Responsrater og p-verdier er basert på en logistisk regresjonsmodell. Manglende data ble imputert ved bruk av multipel imputasjon basert på MCMC-metoden. Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter.

I alle 3 studier var responsraten for PASI 75 signifikant høyere for Cimzia sammenlignet med placebo fra uke 4.

Begge dosene av Cimzia viste effekt sammenlignet med placebo uavhengig av alder, kjønn, kroppsvekt, BMI, varighet av psoriasis sykdommen, tidligere systemisk behandling og tidligere behandling med biologiske legemidler.

#### Opprettholdelse av respons

I en integrert analyse av CIMPASI-1 og CIMPASI-2, blant pasienter som var PASI 75-respondere ved uke 16 og som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke (n=134 av 175 randomiserte deltakere) eller Cimzia 200 mg annenhver uke (n=132 av 186 randomiserte deltakere), var respons ved uke 48 opprettholdt hos henholdsvis 98,0 % og 87,5 %. Blant pasienter som oppnådde PGA-klassifiseringen "tilhelet" eller "nesten tilhelet" ved uke 16 og som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke (n=103 av 175) eller Cimzia 200 mg annenhver uke (n=95 av 186), var respons ved uke 48 opprettholdt hos henholdsvis 85,9 % og 84,3 %.

Etter ytterligere 96 uker med åpen behandling (uke 144) ble opprettholdelse av respons evaluert. Av alle randomiserte forsøkspersoner falt 21 % ut av studien før uke 144 og kunne ikke følges opp videre. Hos ca. 27 % av forsøkspersonene som fullførte studien, og som mellom uke 48 og 144 gikk inn i den åpne behandlingen med Cimzia 200 mg annenhver uke, ble dosen økt til Cimzia 400 mg annenhver uke for å opprettholde respons. I en analyse der alle pasienter med behandlingsvikt ble vurdert som ikke-respondere, var opprettholdelse av respons for det respektive endepunktet etter ytterligere 96 uker med åpen behandling med Cimzia 200 mg annenhver uke, 84,5 % for PASI 75 for forsøkspersoner som var respondere ved uke 16 og 78,4 % for PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet". Opprettholdelse av respons i behandlingsgruppen som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke som gikk inn i den åpne behandlingsperioden med Cimzia 200 mg annenhver uke, var 84,7 % for PASI 75 for forsøkspersoner som var respondere ved uke 16 og 73,1 % for PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet".

Disse responsratene var basert på en logistisk regresjonsmodell, der manglende data ble imputert i 48 eller 144 uker ved bruk av multippel imputasjon (MCMC-metoden) kombinert med ikke-responderimputasjon (NRI) for behandlingssvikt.

CIMPACT-studien: Blant PASI 75-respondere ved uke 16 som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke og som ble randomisert på nytt til enten Cimzia 400 mg annenhver uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo, var det en høyere prosentandel av PASI 75-respondere ved uke 48 i Cimzia-gruppene sammenlignet med placebo (henholdsvis 98,0 %, 80,0 % og 36,0 %). Blant PASI 75-respondere ved uke 16 som fikk Cimzia 200 mg annenhver uke og som ble randomisert på nytt til enten Cimzia 400 mg hver 4. uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo, var det også en høyere prosentandel av PASI 75-respondere ved uke 48 i Cimzia-gruppene sammenlignet med placebo (henholdsvis 88,6 %, 79,5 % og 45,5 %). Ikke-responderimputasjon (NRI) ble brukt ved manglende data.

### *Livskvalitet / Pasientrapporterte utfall*

Det ble vist statistisk signifikante forbedringer i DLQI (Dermatology Life Quality Index) fra baseline til uke 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig reduksjon (forbedring) i DLQI fra baseline lå i området fra -8,9 til -11,1 med Cimzia 200 mg annenhver uke, fra -9,6 til -10,0 med Cimzia 400 mg annenhver uke, versus -2,9 til -3,3 for placebo ved uke 16.

Ved uke 16 var Cimzia-behandlingen i tillegg forbundet med en større andel pasienter som oppnådde en DLQI-score på 0 eller 1 (Cimzia 400 mg annenhver uke, henholdsvis 45,5 % og 50,6 %, Cimzia 200 mg annenhver uke, henholdsvis 47,4 % og 46,2 %, sammenlignet med placebo, henholdsvis 5,9 % og 8,2 %).

Forbedringer i DLQI-score ble opprettholdt eller litt redusert til og med uke 144.

Cimzia-behandlede pasienter rapporterte større forbedringer enn placebo i HADS-D ("Hospital Anxiety and Depression Scale").

### Immunogenisitet

Dataene nedenfor gjenspeiler prosentandelen av pasienter med testresultater som ble ansett som positive for antistoffer mot certolizumab pegol i en ELISA og senere med en mer sensitiv metode, og er svært avhengig av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen. Forekomst av antistoffpositivitet (inkludert nøytraliserende antistoffer) observert i en analyse er svært avhengig av en rekke faktorer, inkludert analysesensitivitet og -spesifisitet, analysemetodikk, prøvebehandling, tidspunkt for prøvetaking, samtidig legemiddelbehandling og underliggende sykdom. En sammenligning av forekomsten av antistoffer mot certolizumab pegol i studiene beskrevet nedenfor med forekomsten av antistoffer i andre studier eller andre legemidler, kan derfor være misvisende.

### Revmatoid artritt

Den totale prosentandelen av pasientene som hadde målbare antistoffer mot Cimzia ved minst ett tidspunkt var 9,6 % i placebokontrollerte studier med RA. Omtrent en tredjedel av antistoffpositive pasienter hadde antistoffer med nøytraliserende effekt *in vitro*. Pasienter som fikk samtidig behandling med immunsuppressiver (metotreksat) hadde en lavere frekvens av antistoffutvikling enn pasienter som ikke fikk immunsuppressiver i utgangspunktet. Antistoffdannelse ble forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet og, hos noen pasienter, redusert effekt.

I to åpne langtidsstudier (opptil 5 års eksponering) hadde totalt 13 % av pasientene målbare antistoffer mot Cimzia ved minst ett tidspunkt (8,4 % av alle pasientene hadde forbigående dannelse av antistoffer og 4,7 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasientene som var antistoffpositive med en vedvarende redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet ble anslått til 9,1 %. Som i de placebokontrollerte studiene var dannelse av antistoffer forbundet med redusert effekt hos noen pasienter.

En farmakodynamisk modell basert på data fra fase III-studiene predikerer at ca. 15 % av pasientene utvikler antistoffer i løpet av 6 måneder ved anbefalt doseringsregime (200 mg annenhver uke etter en ladningsdose) uten samtidig metotreksatbehandling. Dette tallet går ned med økende doser av metotreksat som gis samtidig. Disse dataene er i rimelig overensstemmelse med observerte data.

#### Psoriasisartritt

Den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning opptil uke 24, var 11,7 % i den placebokontrollerte fase III-studien hos pasienter med psoriasisartritt. Antistoffdannelse var forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet. Gjennom hele studieførløpet (opptil 4 års eksponering) var den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning 17,3 % (8,7 % hadde forbigående dannelse og ytterligere 8,7 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasienter som var antistoffpositive med en vedvarende reduksjon av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ble anslått til 11,5 %.

#### Plakkpsoriasis

I placebokontrollerte og aktivt kontrollerte fase III-studier var prosentandelen pasienter som var positive for antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning under behandlingen opptil uke 48, henholdsvis 8,3 % (22/265) og 19,2 % (54/281) for Cimzia 400 mg annenhver uke og Cimzia 200 mg annenhver uke. I CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var 60 pasienter antistoffpositive. 27 av disse pasientene var evaluerbare for nøytraliserende antistoffer og testet positivt. Hos 2,8 % (19/668) av pasientene ble den første forekomsten av antistoffpositivitet observert i den åpne behandlingsperioden. Antistoffpositivitet var forbundet med nedsatt plasmakonsentrasjon av legemiddel og hos enkelte pasienter med redusert effekt.

#### Aksial spondylartritt

##### AS001

Den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning opptil uke 24, var 4,4 % i den placebokontrollerte fase III-, AS001-studien hos pasienter med aksial spondylartritt (undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt). Antistoffdannelse var forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet.

Gjennom hele studieførløpet (opptil 192 uker) var den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning 9,6 % (4,8 % hadde forbigående dannelse og ytterligere 4,8 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasienter som var antistoffpositive med en vedvarende reduksjon av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ble anslått til 6,8 %.

##### AS0006 og C-OPTIMISE

En mer sensitiv og legemiddeltolerant analyse ble brukt for første gang i AS0006-studien (og senere også i C-OPTIMISE-studien), noe som resulterte i en større andel prøver som hadde målbare antistoffer mot Cimzia og dermed en høyere forekomst av pasienter som ble klassifisert som antistoffpositive. I AS0006 var den totale forekomsten av pasienter som hadde antistoffer mot Cimzia 97 % (248/255 pasienter) etter opptil 52 ukers behandling. Bare de høyeste titrene var forbundet med redusert plasmanivå av Cimzia, men ingen påvirkning av effekt ble observert. Tilsvarende resultater for antistoffer mot Cimzia ble sett i C-OPTIMISE. Resultater fra C-OPTIMISE indikerte også at en reduksjon av dosen til Cimzia 200 mg hver 4. uke ikke endret resultatene for immunogenisitet.

Omtrent 22 % (54/248) av pasientene i AS0006 som til enhver tid hadde antistoffer mot Cimzia, hadde antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende. Den nøytraliserende effekten av antistoffer i C-OPTIMISE ble ikke vurdert.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjonen av certolizumab pegol var proporsjonal med dosen over et bredt område. Farmakokinetiske egenskaper som ble sett hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis var i samsvar med det som ble sett hos friske personer.

### Absorpsjon

Etter subkutan administrering ble maksimal plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol nådd 54-171 timer etter injeksjon. Certolizumab pegol har en biotilgjengelighet (F) på ca. 80 % (område 76-88 %) etter subkutan administrering, sammenlignet med intravenøs administrering.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V/F) ble estimert til 8,01 liter i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med revmatoid artritt, og til 4,71 liter i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med plakkpsoriasis.

### Biotransformasjon og eliminasjon

PEGylering, den kovalente bindingen av PEG-polymerer til peptider, forsinker elimineringen av disse enhetene fra sirkulasjonen via ulike mekanismer, inkludert redusert renal clearance, redusert proteolyse og redusert immunogenisitet. Følgelig er certolizumab pegol et Fab'-fragment av et antistoff som er konjugert med PEG, for å forlenge den terminale halveringstiden for eliminering av Fab' fra plasma til en verdi som kan sammenlignes med det fullstendige antistoffet. Den terminale halveringstiden for eliminering ( $t_{1/2}$ ) var ca. 14 dager for alle doser som ble testet.

I en farmakokinetisk analyse i en populasjon med revmatoid artritt ble clearance etter subkutan dosering estimert til ca. 21,0 ml/time, med en interindividuell variasjon på 30,8 % (CV) og en intraindividuell variasjon på 22,0 %. Ved vurdering ved bruk av den tidligere ELISA-metoden resulterte tilstedeværelse av antistoffer mot certolizumab pegol i en ca. tredobling av clearance. Sammenlignet med en person på 70 kg, er clearance 29 % lavere og 38 % høyere hos enkeltpasienter med RA som veier henholdsvis 40 kg og 120 kg. Clearance etter subkutan dosering hos pasienter med psoriasis var 14 ml/time med en interindividuell variasjon på 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentet består av proteinforbindelser og forventes å bli degradert til peptider og aminosyrer ved proteolyse. Den dekonjugerte PEG-komponenten elimineres raskt fra plasma og utskilles i ukjent grad via nyrene.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å undersøke effekten av redusert nyrefunksjon på farmakokinetikken til certolizumab pegol eller PEG-delen. Populasjonsfarmakokinetiske analyser basert på personer med lett nedsatt nyrefunksjon viste imidlertid ingen effekt av kreatininclearance. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseanbefalinger ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til PEG-delen av certolizumab pegol forventes å være avhengig av nyrefunksjonen, men er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Spesifikke kliniske studier er ikke utført for å undersøke effekten av redusert leverfunksjon på farmakokinetikken til certolizumab pegol.

#### *Eldre pasienter ( $\geq 65$ år)*

Spesifikke kliniske studier er ikke utført hos eldre pasienter. Det ble imidlertid ikke sett noen effekt av alder i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med revmatoid artritt der 78 pasienter (13,2 % av populasjonen) var 65 år eller eldre, og den eldste pasienten var 83 år. Det ble ikke sett noen effekt av alder i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos voksne pasienter med plakkpsoriasis.



### Kjønn

Det var ingen effekt av kjønn på farmakokinetikken til certolizumab pegol. Fordi clearance avtar med avtakende kroppsvekt, kan kvinner vanligvis få en noe høyere systemisk eksponering for certolizumab pegol.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På grunnlag av data fra kliniske studier fase II og fase III hos pasienter med revmatoid artritt ble det fastlagt en sammenheng mellom eksponering og respons for gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol i løpet av et doseintervall ( $C_{avg}$ ) og effekt (definisjon på ACR 20-responder). Typisk  $C_{avg}$  som gir halvparten av maksimal sannsynlighet for ACR 20-respons (EC50) var 17 mikrogram/ml (95 % KI, 10-23 mikrogram/ml). På samme måte ble det på grunnlag av data fra kliniske fase III-studier hos pasienter med psoriasis fastlagt en sammenheng mellom eksponering og respons for plasmakonsentrasjonen av certolizumab pegol og PASI med en EC90-verdi på 11,1 mikrogram/ml.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Pivotale ikke-kliniske sikkerhetsstudier ble utført i cynomolgusaper. Ved doser som var høyere enn det som blir gitt til mennesker, viste histopatologien hos rotter og aper cellulær vakuolisering, hovedsakelig i makrofager, i en rekke organer (lymfeknuter, injeksjonssteder, milt, binyrer, uterus, cervix, plexus chorioideus i hjernen og i epitelcellene i plexus chorioideus). Det er sannsynlig at dette funnet var forårsaket av cellulært opptak av PEG-enheten. Funksjonelle studier av humane vakuoliserte makrofager *in vitro* tydet på at alle funksjoner som ble testet ble opprettholdt. Studier hos rotter tydet på at > 90 % av administrert PEG ble eliminert i løpet av 3 måneder etter en enkeltdose, og at ekskresjon hovedsakelig skjer via urin.

Certolizumab pegol kryssreagerer ikke med TNF fra gnagere. Studier av reproduksjonstoksisitet er derfor utført med en homolog reagens som gjenkjenner TNF fra rotte. Disse dataene kan være av begrenset verdi for å vurdere risikoen for mennesker. Ingen maternelle uønskede effekter ble sett på velvære eller fertilitet hos hunndyrene, eller på embryo-føtale, peri- og postnatale reproduktive indikatorer hos rotter som fikk et PEGylert gnager-anti-rotte-TNF $\alpha$ -Fab' (cTN3 PF) etter vedvarende TNF $\alpha$ -suppresjon. Hos hannrotter ble det sett redusert spermie motilitet og en tendens til redusert spermietall.

Distribusjonsstudier har vist at overføring av cTN3 PF via placenta og melk til føtal og neonatal sirkulasjon er neglisjerbar. Certolizumab pegol bindes ikke til den humane, neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Data fra en studie av et humant lukket modellsystem for placentaoverføring *ex vivo* tyder på at overføringen til den føtale delen av placenta er lav eller neglisjerbar. Eksperimenter med FcRn-mediert transcytose i celler transfektert med human FcRn viste også ubetydelig overføring (se pkt. 4.6).

Det er ikke vist mutagene og klastogene effekter i prekliniske studier. Karsinogenitetsstudier med certolizumab pegol er ikke utført.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumacetat  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Se også pkt. 6.4 for holdbarhet ved oppbevaring ved romtemperatur ved høyst 25 °C.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte pennen kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal den ferdigfylte pennen brukes eller kastes.**

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

1 ml ferdigfylt penn (AutoClicks) inneholder en ferdigfylt sprøyte (Type I-glass) med stempelpropp (brombutylgummi), som inneholder 200 mg certolizumab pegol. Kanylebeskyttelsen er i styrenbutadiengummi som inneholder et derivat av lateks (naturgummi) (se pkt. 4.4).

Pakning med 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter, en multipakning med 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte penner og 6 (3 pakninger med 2) alkoholservietter, en multipakning med 10 (5 pakninger med 2) ferdigfylte penner og 10 (5 pakninger med 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Grundig instruksjon vedrørende tilberedning og administrering av Cimzia i en ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 16. mai 2014

## 10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

Certolizumab pegol er et Fab'-fragment av et rekombinant, humanisert antistoff mot tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ ) uttrykt i *Escherischia coli* og konjugert til polyetylenglykol (PEG).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar til opaliserende, fargeløs til gul oppløsning. pH i oppløsningen er ca. 4,7.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Revmatoid artritt

Cimzia er, i kombinasjon med metotreksat (MTX), indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig respons på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat. Cimzia kan gis som monoterapi ved intoleranse for metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende RA hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat eller andre DMARDs.

Det er vist at Cimzia gitt i kombinasjon med metotreksat reduserer progresjonshastigheten av skade i ledd målt vha. røntgen, og forbedrer den fysiske funksjonen.

#### Aksial spondylartritt

Cimzia er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv aksial spondylartritt, som omfatter:

#### *Ankyloserende spondylitt (også kjent som Bekhterevs sykdom eller radiografisk aksial spondylartritt)*

Voksne med alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har hatt tilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

#### *Aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt (også kjent som ikke-radiografisk aksial spondylartritt)*

Voksne med alvorlig, aktiv aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonanstomografi (MRI), og som ikke har hatt tilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor NSAIDs.

### Psoriasisartritt

Cimzia er, i kombinasjon med metotreksat, indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har hatt tilstrekkelig respons på tidligere DMARD-behandling.

Cimzia kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

### Plakkpsoriasis

Cimzia er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Se pkt. 5.1 for detaljer om terapeutiske effekter.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal igangsettes og gjøres under tilsyn av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander som Cimzia er indisert for. Pasientene skal gis et spesielt pasientkort.

### Dosering

#### Revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondylartritt, plakkpsoriasis

##### Ladningsdose

Anbefalt startdose av Cimzia til voksne pasienter er 400 mg (gitt som 2 subkutane injeksjoner à 200 mg) ved uke 0, 2 og 4. Ved revmatoid artritt og psoriasisartritt bør metotreksat fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

##### Vedlikeholdsdose

###### Revmatoid artritt

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med revmatoid artritt 200 mg annenhver uke. Så snart klinisk respons er bekreftet, kan en alternativ vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke vurderes. Metotreksat bør fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

###### Aksial spondylartritt

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med aksial spondylartritt 200 mg annenhver uke eller 400 mg hver 4. uke. Etter minst 1 års behandling med Cimzia hos pasienter med opprettholdt remisjon, kan en redusert vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1).

###### Psoriasisartritt

Etter startdosen er anbefalt vedlikeholdsdose av Cimzia til voksne pasienter med psoriasisartritt 200 mg annenhver uke. Så snart klinisk respons er bekreftet, kan en alternativ vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke vurderes. Metotreksat bør fortsatt gis under behandling med Cimzia når dette er egnet.

For indikasjonene som er angitt ovenfor tyder tilgjengelige data på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling bør revurderes nøye hos pasienter som ikke viser noen tegn til klinisk effekt innen de første 12 ukene av behandlingen.

###### Plakkpsoriasis

Etter startdosen er vedlikeholdsdosen av Cimzia til voksne pasienter med plakkpsoriasis 200 mg annenhver uke. En dose på 400 mg annenhver uke kan vurderes hos pasienter med utilstrekkelig respons (se pkt. 5.1).

Tilgjengelige data tyder på at en klinisk respons vanligvis oppnås innen 16 ukers behandling. Fortsatt behandling bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på klinisk effekt innen de

første 16 ukene av behandlingen. Noen pasienter med en innledende delvis respons kan senere bli bedre ved fortsatt behandling utover 16 uker.

#### Uteglemt dose

Pasienter som går glipp av en dose bør rådes til å injisere den neste dosen med Cimzia så snart de husker det og deretter fortsette å injisere de påfølgende dosene slik de har blitt informert om.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pediatrik populasjon (< 18 år)*

Sikkerhet og effekt av Cimzia hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

##### *Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Dosejustering er ikke nødvendig. Populasjonsfarmakokinetiske analyser har ikke vist noen effekt av alder (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Cimzia er ikke undersøkt i disse pasientgruppene. Det kan ikke gis doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Det totale innholdet (1 ml) i kassetten til dosedispenser skal kun gis ved bruk av den elektromekaniske injeksjonsenheten av for subkutan injeksjon. Egnede injeksjonssteder kan være låret eller magen.

Cimzia injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser er beregnet til engangsbruk sammen med den elektromekaniske injeksjonsenheten som kalles av. Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikken kan pasientene selv injisere ved å bruke den elektromekaniske injeksjonsenheten av med kassett til dosedispenser til engangsbruk, dersom legen mener at dette er formålstjenlig og det gis medisinsk oppfølging ved behov. Legen bør diskutere med pasienten om hvilken av injeksjonsmetodene som egner seg best.

Administrering av en vedlikeholdsdose på 400 mg annenhver uke (plakkpsoriasis) eller en redusert vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke (aksial spondylartritt) er ikke mulig med den første versjonen av injeksjonsenheten av. Legen anbefales å forskrive av Connect-versjonen av injeksjonsenheten av eller andre pakningstyper for pasienter som mottar disse vedlikeholdsdosene.

Bruksanvisningen i slutten av pakningsvedlegget og i brukerhåndboken som leveres sammen med den elektromekaniske injeksjonsenheten av skal følges ved administrering.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis eller opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infeksjoner

Pasienter må følges nøye med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner, inkludert tuberkulose, før, under og etter behandling med Cimzia. Fordi eliminering av certolizumab pegol kan ta opptil 5 måneder, bør oppfølgingen fortsette ut denne perioden (se pkt. 4.3).

Behandling med Cimzia må ikke igangsettes hos pasienter med en aktiv infeksjon av klinisk betydning, inkludert kroniske eller lokale infeksjoner, før infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon mens de får behandling med Cimzia bør følges nøye. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon bør administrering av Cimzia utsettes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise forsiktighet når bruk av Cimzia overveies hos pasienter med tidligere gjentatte eller opportunistiske infeksjoner eller med underliggende forhold som kan gjøre pasienten predisponert for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Pasienter med revmatoid artritt kan pga. sykdommen og samtidig behandling mangle typiske symptomer på infeksjon, inkludert feber. Tidlig påvisning av alle infeksjoner, spesielt atypiske, kliniske presentasjoner av alvorlig infeksjon, er derfor avgjørende for å minimere forsinkelser i diagnostisering og oppstart av behandling.

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis og tuberkulose (inkludert miliær, disseminert og ekstrapulmonal sykdom) og opportunistiske infeksjoner (f.eks. histoplasmose, nocardia, candidiasis), er rapportert hos pasienter som får Cimzia. Noen av disse tilfellene har ført til dødsfall.

#### Tuberkulose

Før oppstart av behandling med Cimzia må alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfeksjon. Denne utredningen bør omfatte detaljert sykdomshistorie hos pasienter med en personlig historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for pasienter med aktiv tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Egnede screeningtester, f.eks. tuberkulinhudtest og røntgen av brystregionen, bør gjøres hos alle pasienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales at disse testene registreres i pasientkortet. Forskrivende lege bør være klar over risikoen for falske negative resultater i tuberkulinhudtester, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte.

Dersom aktiv tuberkulose er diagnostisert før eller under behandling, må behandling med Cimzia ikke igangsettes eller behandlingen må avbrytes (se pkt. 4.3).

Dersom en inaktiv (latent) tuberkulose mistenkes, bør en spesialist innen behandling av tuberkulose konsulteres. I alle tilfellene som er beskrevet nedenfor, bør nytte/risiko-forholdet av Cimzia-behandlingen vurderes svært nøye.

Dersom det er diagnostisert en latent tuberkulose, må det igangsettes egnet antituberkulosebehandling i henhold til lokale anbefalinger før oppstart av behandling med Cimzia.

Bruk av antituberkulosebehandling bør også overveies før oppstart av Cimzia hos pasienter med tidligere latent eller aktiv tuberkulose der det ikke er bekreftet adekvat behandling, og hos pasienter med betydelige risikofaktorer for tuberkulose til tross for negativ test for latent tuberkulose.

Biologiske tester for tuberkulose-screening bør overveies før oppstart av Cimzia-behandling dersom det foreligger en potensiell latent tuberkuloseinfeksjon, uten hensyn til BCG-vaksinasjon.

Til tross for tidligere eller samtidig profylaktisk behandling av tuberkulose, har det forekommet tilfeller av aktiv tuberkulose hos pasienter som behandles med TNF-antagonister, inkludert Cimzia. Enkelte pasienter som har gjennomgått en vellykket behandling av aktiv tuberkulose har utviklet tuberkulose på nytt under behandling med Cimzia.

Pasienter skal instrueres i å søke medisinsk hjelp hvis det oppstår tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tap av muskler og fett/vekttap, lett feber, likegyldighet) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon under eller etter behandling med Cimzia.

#### Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) har forekommet hos pasienter som er kroniske bærere av dette viruset (dvs. positive for overflateantigen) og som fikk behandling med TNF-antagonister, inkludert certolizumab pegol. Noen av tilfellene har resultert i dødsfall.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med Cimzia. Pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon bør konsultere lege med ekspertise innen behandling av HBV.

Bærere av HBV som trenger behandling med Cimzia bør overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter at behandlingen er avsluttet. For bærere av HBV finnes det ikke adekvate data vedrørende antiviral behandling samtidig med TNF-antagonister, for å hindre HBV-reaktivering. Hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering bør Cimzia-behandlingen stoppes og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes.

#### Maligniteter og lymfoproliferativ sykdom

Den potensielle rollen av behandling med TNF-antagonist ved utvikling av maligniteter er ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når behandling med TNF-antagonist overveies hos pasienter med tidligere malignitet eller når det overveies å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet.

Med kunnskapen som finnes i dag kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med en TNF-antagonist har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi eller andre maligniteter.

I kliniske studier med Cimzia og andre TNF-antagonister er det rapportert flere tilfeller av lymfom og andre maligniteter hos pasienter som fikk TNF-antagonister enn hos kontrollpasienter som fikk placebo (se pkt. 4.8). Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av leukemi hos pasienter som har fått behandling med en TNF-antagonist. Det er en økt underliggende risiko for lymfom og leukemi hos pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv inflammatorisk sykdom som gjør risikovurderingen mer komplisert.

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere maligniteter, eller med pasienter som fortsetter behandlingen etter å ha utviklet maligniteter under behandling med Cimzia.

#### *Hudkreft*

Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter som har fått behandling med TNF-antagonister, inkludert certolizumab pegol (se pkt. 4.8). Det anbefales regelmessig undersøkelse av huden, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for hudkreft.

#### *Maligniteter i pediatrik populasjon*

Etter markedsføring er det rapportert maligniteter, noen av dem fatale, hos barn, ungdom og yngre voksne (opptil 22 år) som har fått behandling med TNF-antagonister (behandlingsstart i alderen  $\leq 18$  år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte et mangfold av ulike maligniteter og omfattet sjeldne maligniteter som vanligvis forbindes med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister kan ikke utelukkes.

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) hos pasienter som har fått behandling med TNF-antagonister. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har et svært aggressivt sykdomsforløp og har vanligvis dødelig utfall. De fleste rapporterte tilfellene med TNF-antagonister oppsto hos ungdom og unge, voksne menn med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Nesten alle disse pasientene hadde fått behandling med de immunsuppressive legemidlene azatioprin og/eller 6-merkaptopurin samtidig med en TNF-antagonist ved eller før diagnosetidspunktet. Risiko for utvikling av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Cimzia kan ikke utelukkes.

#### Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

I en eksplorativ klinisk studie der en annen TNF-antagonist, infliksimab, ble undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble ytterligere maligniteter, for det meste i lunge eller hode og hals, rapportert hos pasienter behandlet med infliksimab, sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Alle pasienter var tidligere storrøykere. Forsiktighet bør derfor



utvises ved bruk av en TNF-antagonist hos KOLS-pasienter, og også hos pasienter med økt risiko for malignitet på grunn av mye røyking.

#### Kongestiv hjertesvikt

Cimzia er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det sett forverret kongestiv hjertesvikt og økt dødelighet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller av kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter med revmatoid artritt som har fått Cimzia. Cimzia bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandling med Cimzia må avbrytes hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

#### Hematologiske reaksjoner

Pancytopeni, inkludert aplastisk anemi, er sjelden rapportert ved bruk av TNF-antagonister. Hematologiske bivirkninger, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f.eks. leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), er rapportert ved bruk av Cimzia (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer som tyder på bloddyskrasier eller infeksjon (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, pallor) mens de bruker Cimzia. Det bør overveies om behandlingen med Cimzia bør avbrytes hos pasienter med bekreftede signifikante hematologiske avvik.

#### Nevrologiske hendelser

Bruk av TNF-antagonister har vært forbundet med sjeldne tilfeller av nye eller forverrede kliniske symptomer og/eller radiografiske holdepunkter for demyeliniserende sykdom, inkludert multipel sklerose. Hos pasienter som allerede har eller nylig har fått demyeliniserende sykdom bør fordelene og risikoen ved behandling med TNF-antagonister vurderes nøye før oppstart av behandling med Cimzia. Sjeldne tilfeller av nevrologisk sykdom, inkludert sykdom med krampeanfallet, nevritt og perifer nevropati, er rapportert hos pasienter som er behandlet med Cimzia.

#### Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har i sjeldne tilfeller vært rapportert etter bruk av Cimzia. Noen av disse reaksjonene oppsto etter første administrering av Cimzia. Dersom det oppstår alvorlige reaksjoner bør administrering av Cimzia avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangsettes.

Det er begrensede data vedrørende bruk av Cimzia hos pasienter som har fått en alvorlig overfølsomhetsreaksjon på en annen TNF-antagonist, og forsiktighet må utvises hos disse pasientene.

#### Overfølsomhet for lateks

Kanylebeskyttelsen på innsiden av den avtagbare hetten på Cimzia kassett til dosedispenser inneholder et derivat av lateks (naturgummi) (se pkt. 6.5). Kontakt med lateks (naturgummi) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme for lateks. Ingen lateks-proteiner med antigeneffekt er hittil detektert i den avtagbare hetten på Cimzia kassett til dosedispenser. En potensiell risiko for overfølsomhetsreaksjoner kan likevel ikke utelukkes fullstendig hos personer som er følsomme for lateks.

#### Immunsuppresjon

For di tumornekrosefaktor (TNF) medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, er det en mulighet for at TNF-antagonister, inkludert Cimzia, kan forårsake immunsuppresjon og dermed påvirke vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter.

#### Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan føre til dannelse av antinukleære antistoffer (ANA) og, mindre hyppig, til utvikling av et lupuslignende syndrom (se pkt. 4.8). Effekten av langtidsbehandling med Cimzia på utvikling av autoimmun sykdom er ikke kjent. Dersom en pasient utvikler symptomer som tyder på et lupuslignende syndrom etter behandling med Cimzia, må behandlingen avbrytes. Cimzia er ikke spesifikt undersøkt i en pasientgruppe med lupus (se pkt. 4.8).

### Vaksinering

Pasienter som behandles med Cimzia kan få vaksiner, med unntak av levende vaksiner. Det er ingen data vedrørende respons på levende vaksiner eller sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får Cimzia. Levende vaksiner bør ikke administreres samtidig med Cimzia.

I en placebokontrollert klinisk studie hos pasienter med revmatoid artritt, ble en tilnærmet lik antistoffrespons sett for Cimzia og placebo når pneumokokkpolysakkaridvaksine og influensavaksine ble gitt samtidig med Cimzia. Pasienter som fikk Cimzia samtidig med metotreksat, hadde en lavere humoral respons enn pasientene som kun fikk Cimzia. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

### Samtidig bruk av andre biologiske forbindelser

Alvorlige infeksjoner og nøytropeni er rapportert i kliniske studier ved samtidig bruk av anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28-modulator) og en annen TNF-antagonist, etanercept, men det var ingen tilleggseffekt sammenlignet med TNF-antagonistbehandling alene. På grunn av egenskapene til bivirkningene som er sett ved kombinasjonsbehandling med en annen TNF-antagonist med enten abatacept eller anakinra, kan lignende toksisitet også oppstå ved kombinasjon av anakinra eller abatacept og andre TNF-antagonister. Bruk av certolizumab pegol i kombinasjon med anakinra eller abatacept er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med sikkerheten av kirurgiske inngrep hos pasienter som behandles med Cimzia. Halveringstiden av certolizumab pegol på 14 dager bør tas i betraktning dersom det planlegges et kirurgisk inngrep. En pasient som må gjennomgå kirurgi under behandling med Cimzia bør følges nøye opp med hensyn til infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes.

### Tester med aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)

Interferens med enkelte koagulasjonstester er sett hos pasienter som er behandlet med Cimzia. Cimzia kan forårsake feilaktig forhøyede resultater i aPTT-tester hos pasienter uten koagulasjonsforstyrrelser. Denne effekten er sett med PTT-lupus antikoagulant (LA)-test og "Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate"-tester fra Diagnostica Stago og "HemosIL APTT-SP liquid" og "HemosIL lyophilised silica"-tester fra Instrumentation Laboratories. Andre aPTT-tester kan også bli påvirket. Det er ingen holdepunkter for at behandling med Cimzia påvirker koagulasjon *in vivo*. Etter at pasienten har fått Cimzia bør tolkning av unormale koagulasjonsresultater gjøres med forsiktighet. Det er ikke sett interferens med trombintid (TT)- og protrombintid (PT)-tester.

### Eldre pasienter

I de kliniske studiene var det en tilsynelatende høyere forekomst av infeksjoner blant personer i alderen  $\geq 65$  år, sammenlignet med yngre personer, selv om det er begrenset erfaring. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter, og spesielt med hensyn til forekomst av infeksjoner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, ble det vist at samtidig behandling med metotreksat, kortikosteroider, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller analgetika ikke påvirker farmakokinetikken til certolizumab pegol.

Kombinasjon av certolizumab pegol og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av Cimzia og metotreksat hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til metotreksat. I en studie-til-studie-sammenligning syntes farmakokinetikken til certolizumab pegol å være lik den som tidligere er sett hos friske individer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Bruk av sikker prevensjon bør overveies for kvinner i fertil alder. Kvinner som planlegger å bli gravide, bør overveie å fortsette å bruke prevensjon i minst fem måneder etter avsluttet behandling

med Cimzia grunnet eliminasjonshastigheten (se pkt. 5.2), men behov for behandling av kvinnen skal også tas i betraktning (se under).

### Graviditet

Prospektivt innhentede data fra mer enn 1300 graviditeter eksponert for Cimzia ved kjente graviditetsutfall, inkludert mer enn 1000 graviditeter eksponert under første trimester, indikerer ikke potensial for misdannelser forårsaket av Cimzia. Ytterligere data innhentes, da den tilgjengelige kliniske erfaringen fortsatt er for begrenset til å konkludere med at det ikke er økt risiko assosiert med administrasjon av Cimzia under graviditet.

Dyrestudier med bruk av et anti-rotte-TNF $\alpha$  fra gnager, viste ingen holdepunkter for nedsatt fertilitet eller fosterskade. Disse er imidlertid utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet hos mennesker (se pkt. 5.3). På grunn av hemming av TNF $\alpha$  kan administrering av Cimzia under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte.

Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Prekliniske studier tyder på en lav eller neglisjerbar grad av overføring av et homologt Fab-fragment av certolizumab pegol (uten Fc-del) over placenta (se pkt. 5.3).

I en klinisk studie ble 16 kvinner behandlet med certolizumab pegol (200 mg annenhver uke eller 400 mg hver 4. uke) under graviditet. Plasmakonsentrasjoner av certolizumab pegol målt hos 14 spedbarn ved fødsel var under kvantifiseringsgrensen i 13 prøver; én var 0,042 mikrogram/ml med et spedbarn/mor-plasmaforhold ved fødsel på 0,09 %. Ved uke 4 og uke 8 var konsentrasjonen hos alle spedbarn under kvantifiseringsgrensen. Den kliniske signifikansen av lave nivåer av certolizumab pegol hos spedbarn er ukjent. Det er anbefalt å vente minst fem måneder etter morens siste Cimzia-dose under graviditeten før administrasjon av levende eller svekkede vaksiner (f.eks. BCG-vaksine), med mindre fordelene med vaksinasjon klart overgår den teoretiske risikoen ved administrasjon av levende eller svekkede vaksiner for spedbarnet.

### Amming

I en klinisk studie hos 17 ammende kvinner behandlet med Cimzia, ble minimal overføring av certolizumab pegol observert fra plasma til morsmelk. Prosentandelen av maternal dose med certolizumab pegol som når et spedbarn i en periode på 24 timer, ble anslått å være 0,04 % til 0,30 %. I tillegg, ettersom certolizumab pegol er et protein som brytes ned i mage- og tarmkanalen etter peroral administrasjon, forventes den absolutte biotilgjengeligheten å være svært lav hos spedbarn som ammes.

Cimzia kan derfor benyttes ved amming.

### Fertilitet

Effekt på målinger av spermimotoilitet og en tendens til redusert spermietall hos hanner av gnager er sett, uten merkbar effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

I en klinisk studie der effekten av certolizumab pegol på parametre for sædkvalitet ble vurdert, ble 20 friske menn randomisert til å få enten én enkeltdose subkutan av 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I den 14-ukers oppfølgingsperioden ble det ikke sett noen effekt av certolizumab pegol på parametre for sædkvalitet, sammenlignet med placebo.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Cimzia kan ha en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet (inkludert vertigo, synsforstyrrelser og fatigue) kan forekomme etter administrering av Cimzia (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

#### Revmatoid artritt

Cimzia er undersøkt hos 4049 pasienter med revmatoid artritt i kontrollerte og åpne studier i opptil 92 måneder.

I de placebokontrollerte studiene hadde pasientene som fikk Cimzia en ca. fire ganger så lang varighet av eksponering sammenlignet med placebogruppen. Forskjellen i eksponering skyldes hovedsakelig at pasientene som fikk placebo hadde større sannsynlighet for å trekke seg tidligere fra studien. I tillegg var det i studiene RA-I og RA-II et krav om at ikke-respondere skulle trekkes ved uke 16, og de fleste av disse fikk placebo.

Andelen av pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i de kontrollerte studiene var 4,4 % for pasienter som ble behandlet med Cimzia og 2,7 % for pasienter som fikk placebo.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var i kategorien infeksjøs og parasittære sykdommer, og ble rapportert hos 14,4 % av pasientene som fikk Cimzia og 8,0 % av pasientene som fikk placebo, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, rapportert hos 8,8 % av pasientene som fikk Cimzia og 7,4 % av pasientene som fikk placebo, og hud- og underhudssykdommer, rapportert hos 7,0 % av pasientene som fikk Cimzia og 2,4 % av pasientene som fikk placebo.

#### Aksial spondylartritt

Cimzia ble innledningsvis undersøkt hos 325 pasienter med aktiv aksial spondylartritt (inkludert ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt) i den kliniske studien AS001 i opptil 4 år. Studien omfattet en 24 ukers placebokontrollert fase, etterfulgt av en 24 ukers doseblindet periode og en 156 ukers åpen behandlingsperiode. Cimzia ble deretter undersøkt hos 317 pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt i en placebokontrollert studie over 52 uker (AS0006). Cimzia ble også undersøkt hos pasienter med aksial spondylartritt (inkludert ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt) i en klinisk studie i opptil 96 uker. Studien omfattet en 48 ukers åpen innkjøringsperiode (n=736), etterfulgt av en 48 ukers placebokontrollert periode (n=313) for pasienter med opprettholdt remisjon (C-OPTIMISE). Cimzia ble også undersøkt i en 96 ukers åpen studie hos 89 pasienter med aksial spondylartritt (axSpA) og som tidligere hadde hatt dokumentert oppblussing av anterior uveitt. I alle 4 studiene var sikkerhetsprofilen for disse pasientene i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved revmatoid artritt og tidligere erfaring med Cimzia.

#### Psoriasisartritt

Cimzia ble undersøkt hos 409 pasienter med psoriasisartritt i den kliniske studien PsA001 i opptil 4 år. Studien omfattet en 24 ukers placebokontrollert fase, etterfulgt av en 24 ukers doseblindet periode og en 168 ukers åpen behandlingsperiode. Sikkerhetsprofilen for pasienter med psoriasisartritt som ble behandlet med Cimzia var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved revmatoid artritt og tidligere erfaring med Cimzia.

#### Plakkpsoriasis

Cimzia ble undersøkt hos 1112 pasienter med psoriasis i kontrollerte og åpne studier i opptil 3 år. I fase III-programmet ble start- og vedlikeholdsperioden etterfulgt av en 96-ukers åpen behandlingsperiode (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilene ved langvarig behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke og Cimzia 200 mg annenhver uke var stort sett sammenlignbare og i overensstemmelse med tidligere erfaring med Cimzia.

I kontrollerte kliniske studier til og med uke 16 var andelen pasienter med alvorlige bivirkninger 3,5 % for Cimzia og 3,7 % for placebo.

Andelen pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i de kontrollerte kliniske studiene var 1,5 % for pasienter som ble behandlet med Cimzia og 1,4 % for pasienter som fikk placebo.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert til og med uke 16, tilhørte følgende organsystemklasser: Infeksiøse og parasittære sykdommer, rapportert hos 6,1 % av pasientene på Cimzia og 7 % av pasientene på placebo, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, rapportert hos 4,1 % av pasientene på Cimzia og 2,3 % av pasientene på placebo, og hud- og underhudssykdommer, rapportert hos 3,5 % av pasientene på Cimzia og 2,8 % av pasientene på placebo.

### Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger hovedsakelig basert på erfaring fra de placebokontrollerte kliniske studiene og erfaring etter markedsføring som minimum har en "mulig" årsakssammenheng med Cimzia er listet i tabell 1 nedenfor, i henhold til frekvens og organclassesystem. Frekvens er definert i følgende kategorier: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring**

Organsystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Bakterieinfeksjoner (inkludert abscess), virusinfeksjoner (inkludert herpes zoster, papillomavirus, influensa)
	Mindre vanlige	Sepsis (inkludert multiorgansvikt, septisk sjokk), tuberkulose (inkludert miliær, disseminert og ekstrapulmonal sykdom), soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Maligniteter i blod og lymfatiske organer (inkludert lymfom og leukemi), svulster i solide organer, ikke-melanom hudkreft, lesjoner i forstadier til cancer (inkludert oral leukoplaki, melanocyt-nevus), benigne tumorer og cyster (inkludert hudpapillom)
	Sjeldne	Gastrointestinale svulster, melanom
	Ikke kjent	Merkelcellekarsinom*, Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Forstyrrelser i eosinofile, leukopeni (inkludert nøytropeni, lymfopeni)
	Mindre vanlige	Anemi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytose
	Sjeldne	Pancytopeni, splenomegali, erytrocytose, unormal morfologi hos hvite blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Vaskulitter, lupus erythematosus, legemiddeloverfølsomhet (inkludert anafylaktisk sjokk), allergiske sykdommer, positiv for autoantistoffer
	Sjeldne	Angioødem, sarkoidose, serumsyke, pannikulitt (inkludert erythema nodosum), forverring av symptomer på dermatomyositt**
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Thyroideaforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Ubalanse i elektrolytter, dyslipidemi, appetittforstyrrelser, vektendring
	Sjeldne	Hemosiderose
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst og forstyrrelser i sinnsstemning (inkludert symptomer forbundet med dette)
	Sjeldne	Selvmordsforsøk, delirium, nedsatt mental funksjon
Neurologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine (inkludert migrene), sanseforstyrrelser
	Mindre vanlige	Perifere nevropatier, svimmelhet, tremor

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
	Sjeldne	Krampeanfall, inflammasjon i hjernenerver, nedsatt koordinasjon eller balanse
	Ikke kjent	Multippel sklerose*, Guillain-Barrés syndrom*
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert svekket syn), betennelse i øye og øyelokk, lakrimasjonsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Kardiomyopati (inkludert hjertesvikt), iskemisk koronar arteriesykdom, arytmier (inkludert atrieflimmer), palpitasjoner
	Sjeldne	Perikarditt, atrioventrikulær blokk
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Hemoragi eller blødning (lokalisert hvor som helst), hyperkoagulasjon (inkludert tromboflebitt, lungeemboli), synkope, ødem (inkludert perifert, facialt), ekkymose (inkludert hematom, petekier)
	Sjeldne	Cerebrovaskulær hendelse, arteriosklerose, Raynauds sykdom, livedo reticularis, teleangiectasi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Astma og relaterte symptomer, pleuravæske og -symptomer, tette respirasjonsveier og inflammasjon i respirasjonsveiene, hoste
	Sjeldne	Interstitiell lungesykdom, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Ascites, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, betennelse i gastrointestinaltraktus (lokalisert hvor som helst), stomatitt, dyspepsi, abdominal utspiling, tørrhet i munn og svelg
	Sjeldne	Odynofagi, økte tarmbevegelser
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt (inkludert økte leverenzymmer)
	Mindre vanlige	Hepatopati (inkludert cirrhose), kolestase, økt bilirubin i blodet
	Sjeldne	Kolelitiasis
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Alopesi, nye utbrudd eller forverring av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) og relaterte tilstander, dermatitt og eksem, svettekjertelforstyrrelser, sår i huden, fotosensitivitet, akne, misfarging av huden, tørr hud, tørre negler og neglesengforstyrrelser
	Sjeldne	Hudeksfoliasjon og -deskvasjon, bulløse tilstander, forstyrrelser i hårstrukturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erythema multiforme**, lichenoid reaksjoner
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelsykdommer, økt kreatinkinase i blodet
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, symptomer i blære og urinrør
	Sjeldne	Nefropati (inkludert nefritt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Forstyrrelser i menstruasjonssyklus og blødningsforstyrrelser i uterus (inkludert amenoré), brystsykdommer
	Sjeldne	Seksuell dysfunksjon

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber, smerte (lokalisert hvor som helst), asteni, pruritus (lokalisert hvor som helst), reaksjoner på injeksjonsstedet
	Sjeldne	Fistel (lokalisert hvor som helst)
	Mindre vanlige	Frysninger, influensalignende sykdom, endret temperaturpersepsjon, nattesvette, flushing
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet, forlenget koagulasjonstid
	Sjeldne	Økt urinsyre i blodet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Hudskader, svekket tilheling

\*Disse hendelsene er relatert til klassen av TNF-antagonister, men forekomsten ved bruk av certolizumab pegol er ikke kjent.

\*\*Disse hendelsene er relatert til klassen av TNF-antagonister.

Følgende bivirkninger er i tillegg sett mindre hyppig ved bruk av Cimzia ved andre indikasjoner: gastrointestinal stenose og -obstruksjoner, generell svekkelse av fysisk helse, spontanabort og azospermi.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksjoner

Insidensraten for nye tilfeller av infeksjoner i placebokontrollerte kliniske studier med revmatoid artritt var 1,03 per pasientår for alle Cimzia-behandlede pasienter og 0,92 per pasientår for placebobehandlede pasienter. Infeksjonene var først og fremst øvre luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner og herpesvirusinfeksjoner (se pkt. 4.3 og 4.4).

I de placebokontrollerte kliniske studiene med revmatoid artritt var det flere nye tilfeller av alvorlig infeksjon i gruppene som fikk behandling med Cimzia (0,07 per pasientår, alle doser), sammenlignet med placebo (0,02 per pasientår). De hyppigste alvorlige infeksjonene var pneumoni og tuberkuloseinfeksjoner. Alvorlige infeksjoner omfattet også invasive opportunistiske infeksjoner (f.eks. pneumocystose, fungal øsofagitt, nocardiose og disseminert herpes zoster). Det er ingen holdepunkter for økt risiko for infeksjoner ved vedvarende eksponering over tid (se pkt. 4.4).

Forekomsten av nye tilfeller av infeksjoner i placebokontrollerte kliniske studier ved psoriasis var 1,37 per pasientår for alle Cimzia-behandlede pasienter og 1,59 per pasientår for pasienter som fikk placebo. Infeksjonene besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner og virusinfeksjoner (inkludert herpesinfeksjoner). Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår hos Cimzia-behandlede pasienter. Ingen alvorlige infeksjoner ble rapportert hos pasienter som fikk placebo. Det er ingen holdepunkter for økt risiko for infeksjoner ved vedvarende eksponering over tid.

#### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Med unntak av ikke-melanom hudkreft, ble det sett 121 maligniteter, inkludert fem tilfeller av lymfom, i kliniske studier med Cimzia ved revmatoid artritt, der totalt 4049 pasienter ble behandlet. Dette tilsvarer 9277 pasientår. Tilfellene av lymfom forekom med en insidensrate på 0,05 per 100 pasientår og melanom med en insidensrate på 0,08 per 100 pasientår ved behandling med Cimzia i kliniske studier med revmatoid artritt (se pkt. 4.4). Ett tilfelle av lymfom ble også sett i den kliniske fase III-studien med psoriasisartritt.

Med unntak av ikke-melanom hudkreft, ble det sett 11 maligniteter, inkludert ett tilfelle av lymfom, i kliniske studier med Cimzia ved psoriasis, der totalt 1112 pasienter ble behandlet. Dette tilsvarer 2300 pasientår.

### Autoimmunitet

I de pivotale studiene med revmatoid artritt: For personer som var ANA-negative i utgangspunktet, utviklet 16,7 % av dem som ble behandlet med Cimzia positive ANA-titre, sammenlignet med 12,0 % av personene i placebogruppen. For personer som var anti-dsDNA-negative i utgangspunktet utviklet 2,2 % av dem som ble behandlet med Cimzia positive anti-dsDNA-titre, sammenlignet med 1,0 % av personene i placebogruppen. I både placebokontrollerte studier og åpne oppfølgingsstudier med revmatoid artritt, ble tilfeller av lupuslignende syndrom rapportert mindre hyppig. Det er i sjeldne tilfeller rapportert andre immunmedierte tilstander, men årsakssammenhengen med Cimzia er ikke kjent. Påvirkningen av langvarig behandling med Cimzia på utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de placebokontrollerte kliniske studiene med revmatoid artritt utviklet 5,8 % av pasientene som fikk behandling med Cimzia reaksjoner på injeksjonsstedet, som erytem, kløe, hematom, smerter, hevelse eller blåmerker, sammenlignet med 4,8 % av pasientene som fikk placebo. Smerter på injeksjonsstedet ble observert hos 1,5 % av pasientene som fikk behandling med Cimzia, der ingen av tilfellene førte til at pasienten ble trukket fra studien.

### Forhøyet kreatinfosfokinase

Hyppigheten av forhøyet kreatinfosfokinase (CPK) var generelt høyere hos pasienter med aksial spondylartritt (axSpA) enn i populasjonen med RA. Hyppigheten økte både hos pasientene som fikk placebo (2,8 % vs. 0,4 % i populasjonene med henholdsvis axSpA og RA) og hos pasientene som fikk Cimzia (4,7 % vs. 0,8 % i populasjonene med henholdsvis axSpA og RA). Økningene i CPK i axSpA-studien var hovedsakelig lette til moderate, forbigående og av ukjent klinisk betydning. Det var ingen tilfeller der pasienten ble trukket fra studien.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke sett noen dosebegrensende toksisitet i kliniske studier. Gjentatte doser på opptil 800 mg subkutant og 20 mg/kg intravenøst er blitt administrert. Ved overdosering er det anbefalt at pasienten følges nøye med tanke på bivirkninger og uønskede effekter, og at egnet symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ )-hemmere, ATC-kode: L04A B05.

### Virkningsmekanisme

Cimzia har høy affinitet til humant TNF $\alpha$  og bindes med en dissosiasjonskonstant (KD) på 90 pM. TNF $\alpha$  er et viktig proinflammatorisk cytokin med en sentral rolle i inflammatoriske prosesser. Cimzia nøytraliserer TNF $\alpha$  selektivt (IC<sub>90</sub> på 4 ng/ml for inhibering av humant TNF $\alpha$  i *in vitro* L929 murin fibrosarkom-cytotoksitetstester), men nøytraliserer ikke lymfotoksin- $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Det er vist at Cimzia nøytraliserer membranassosiert og løselig humant TNF $\alpha$  på en doseavhengig måte. Inkubering av monocytter med Cimzia førte til en doseavhengig inhibering av lipopolysakkarid (LPS)-indusert TNF $\alpha$ - og IL1 $\beta$ -produksjon i humane monocytter.



Cimzia inneholder ikke en Fc-region, som vanligvis finnes i et fullstendig antistoff, og binder derfor ikke komplement eller forårsaker antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet *in vitro*. Det inducerer ikke apoptose *in vitro* i humane perifere monocytter eller lymfocytter fra blod, eller nøytrofil degranulering.

### Klinisk effekt

#### Revmatoid artritt

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i to randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier med pasienter  $\geq 18$  år med aktiv revmatoid artritt som var diagnostisert i henhold til ACR (American College of Rheumatology)-kriteriene, RA-I (RAPID 1) og RA-II (RAPID II). Hver av pasientene hadde  $\geq 9$  ledd med hevelse og ømhet og hadde en aktiv RA i minst 6 måneder før utgangspunktet. Cimzia ble gitt subkutant i kombinasjon med metotreksat peroralt i minimum 6 måneder med stabile doser på minst 10 mg per uke i to måneder i begge studiene. Det er ingen erfaring med Cimzia i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) enn metotreksat.

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt hos voksne pasienter med aktiv RA som ikke tidligere var behandlet med DMARDs, i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk studie (C-EARLY). Pasientene i C-EARLY-studien var  $\geq 18$  år og hver av dem hadde  $\geq 4$  ledd med hevelse og ømhet og måtte ha fått diagnosen moderat til alvorlig aktiv og progredierende RA i løpet av det siste året (definert ved klassifiseringskriteriene i 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)). Ved utgangspunktet hadde pasientene en gjennomsnittlig tid siden diagnose på 2,9 måneder og var ikke tidligere behandlet med DMARDs (inkludert metotreksat). For både Cimzia- og placebogruppen ble metotreksat påbegynt i uke 0 (10 mg/uke), dosen titrert opp til maksimal tolerert dose innen uke 8 (min. 15 mg/uke, maks. 25 mg/uke var tillatt) og opprettholdt gjennom studien (gjennomsnittlig dose metotreksat etter uke 8 for placebo og Cimzia var henholdsvis 22,3 mg/uke og 21,1 mg/uke).

**Tabell 2 Beskrivelse av kliniske studier**

Studie-nummer	Pasient-antall	Aktivt doseringsregime	Formål med studien
RA-I (52 uker)	982	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg eller 400 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade. Primære endepunkter: ACR 20 ved uke 24 og endring fra utgangspunktet i mTSS ved uke 52
RA-II (24 uker)	619	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg eller 400 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade. Primært endepunkt: ACR 20 ved uke 24.
C-EARLY (til 52 uker)	879	400 mg (0, 2, 4 uker) med MTX 200 mg annenhver uke med MTX	Evaluering av behandling av tegn og symptomer og hemming av strukturell skade hos pasienter som ikke tidligere var behandlet med DMARDs. Primært endepunkt: andel pasienter med opprettholdt remisjon* ved uke 52.

mTSS: "modified Total Sharp Score"

\*Opprettholdt remisjon ved uke 52 er definert som DAS28(ESR)  $< 2,6$  både ved uke 40 og uke 52.

#### Tegn og symptomer

Resultatene i de kliniske studiene RA-I og RA-II er vist i tabell 3. Det ble oppnådd statistisk signifikant større ACR 20-respons og ACR 50-respons fra henholdsvis uke 1 og uke 2 i begge de kliniske studiene, sammenlignet med placebo. Responsene ble opprettholdt ut uke 52 (RA-I) og 24 (RA-II). Av de 783 pasientene som i utgangspunktet var randomisert til aktiv behandling i RA-I, fullførte 508 pasienter 52 uker med placebokontrollert behandling og gikk inn i den åpne forlengelsesstudien. Av disse fullførte 427 pasienter 2 år med åpen oppfølging og ble dermed eksponert for Cimzia i totalt 148 uker. Den observerte responsraten for ACR 20 ved dette tidspunktet

var 91 %. Reduksjonen (RA-I) i DAS28 (ESR) fra utgangspunktet var også signifikant større ( $p < 0,001$ ) ved uke 52 (RA-I) og uke 24 (RA-II), sammenlignet med placebo, og ble opprettholdt i 2 år i den åpne forlengelsesstudien for RA-I.

**Tabell 3 ACR-respons i de kliniske studiene RA-I og RA-II**

Respons	Studie RA-I Metotreksat-kombinasjon (24 og 52 uker)		Studie RA-II Metotreksat-kombinasjon (24 uker)	
	Placebo + MTX n=199	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke n=393	Placebo + MTX n=127	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke n=246
<b>ACR 20</b>				
Uke 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Uke 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Uke 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Uke 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Uke 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Uke 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
”Major clinical response” <sup>a</sup>	1 %	13 %**		

Cimzia vs. placebo: \* $p \leq 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$

<sup>a</sup> ”Major clinical response” er definert som oppnådd ACR 70-respons ved hver vurdering i en sammenhengende 6-månedersperiode.

p-verdier for sammenligning av behandlingene er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling og region er inkludert.

Responsraten (%) er basert på antall pasienter som bidrar med informasjon (n) på det aktuelle endepunktet og tidspunktet, og dette antallet kan være forskjellig fra n.

I C-EARLY-studien ble det primære og de viktigste sekundære endepunktene nådd. De viktigste resultatene fra studien er presentert i tabell 4.

**Tabell 4: C-EARLY-studien: prosentandel av pasientene med opprettholdt remisjon og opprettholdt lav sykdomsaktivitet ved uke 52**

Respons	Placebo+MTX n=213	Cimzia 200 mg + MTX n=655
<b>Opprettholdt remisjon*</b> (DAS28(ESR) < 2,6 både ved uke 40 og uke 52)	15,0 %	28,9 %**
<b>Opprettholdt lav sykdomsaktivitet</b> (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ både ved uke 40 og uke 52)	28,6 %	43,8 %**

\*Primært endepunkt i C-EARLY-studien (til uke 52)

Fullt analysesett, imputasjon av manglende verdier for ikke-respondere.

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

p-verdien ble beregnet ved bruk av en logistisk regresjonsmodell med faktorer for behandling, region og tid siden RA-diagnose ved utgangspunktet ( $\leq 4$  måneder vs.  $> 4$  måneder)

Pasienter i Cimzia + metotreksatgruppen hadde en større reduksjon fra utgangspunktet i DAS28(ESR) enn placebo + metotreksatgruppen. Dette ble sett så tidlig som uke 2 og fortsatte til og med uke 52 ( $p < 0,001$  ved hvert besøk). Vurdering av remisjon (DAS28(ESR) < 2,6), status for lav sykdomsaktivitet (DAS28(ESR)  $\leq 3,2$ ), ACR 50 og ACR 70 per besøk viste at behandling med Cimzia + metotreksat førte til raskere og høyere respons enn behandling med placebo+metotreksat. Disse resultatene ble opprettholdt i 52 uker ved behandling hos personer som ikke tidligere var behandlet med DMARDs.

### Radiografisk respons

I RA-I ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i mTSS og dens komponenter, erosjonsscore og score for reduksjon av leddspalter (JSN), ved uke 52, sammenlignet med verdier ved utgangspunktet. Pasienter som fikk Cimzia viste en signifikant mindre radiografisk progresjon ved uke 24 og uke 52 enn pasienter som fikk placebo (se tabell 5). I placebogruppen opplevde 52 % av pasientene ingen radiografisk progresjon ( $mTSS \leq 0,0$ ) ved uke 52 sammenlignet med 69 % i gruppen som fikk behandling med 200 mg Cimzia.

**Tabell 5** Endringer i løpet av 12 måneder i RA-I

	Placebo + MTX n=199 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n=393 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Gjennomsnittlig forskjell
<b>mTSS</b>			
Uke 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Erosjonsscore</b>			
Uke 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>JSN-score</b>			
Uke 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-verdier var  $< 0,001$  for både mTSS og erosjonsscore og  $\leq 0,01$  for JSN-score ("Joint Space Narrowing"). En ANCOVA ble tilpasset til den rangerte endringen fra utgangsverdien for hver måling, med region og behandling som parametre og rangert utgangsverdi som en kovariat.

Av de 783 pasientene som i utgangspunktet var randomisert til aktiv behandling i RA-I, fullførte 508 pasienter 52 uker med placebokontrollert behandling og gikk inn i den åpne forlengelsesstudien. Vedvarende hemming av progresjon av strukturell skade ble vist i en undergruppe på 449 av disse pasientene som fullførte minst 2 års behandling med Cimzia (RA-I og åpen forlengelsesstudie) og hadde evaluerbare data etter 2 år.

I C-EARLY hemmet Cimzia + metotreksat den radiografiske progresjonen sammenlignet med placebo + metotreksat ved uke 52 (se tabell 6). I placebo+metotreksatgruppen opplevde 49,7 % av pasientene ingen radiografisk progresjon (endring i mTSS  $\leq 0,5$ ) ved uke 52 sammenlignet med 70,3 % i gruppen som fikk Cimzia + metotreksat ( $p < 0,001$ ).

**Tabell 6** Radiografisk endring ved uke 52 i studien C-EARLY

	Placebo + MTX n=163 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX n=528 Gjennomsnitt (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Forskjell*
<b>mTSS</b>			
Uke 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
<b>Erosjonsscore</b>			
Uke 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
<b>JSN-score</b>			
Uke 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografisk sett med lineær ekstrapolering.

\* Hodges-Lehmann punkttestimat for forskjellen og 95 % asymptotisk (Moses) konfidensintervall.

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

p-verdien ble beregnet ved bruk av en ANCOVA-modell for rangeringene, med behandling, region og tid siden RA-diagnose ved utgangspunktet ( $\leq 4$  måneder vs.  $> 4$  måneder) som parametre og rangert utgangsverdi som en kovariat.

### Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater

I RA-I og RA-II rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon, vurdert ved hjelp av spørreskjemaet "Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)" og i trøtthet (fatigue) rapportert ved bruk av "Fatigue Assessment Scale (FAS)" fra i uke 1 og til slutten av studien sammenlignet med placebo. I begge de kliniske studiene rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikant større forbedringer i SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og alle delscore. Forbedringer i fysisk funksjon og HRQoL ble opprettholdt i 2 år i den åpne forlengelsesstudien for RA-I. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte statistisk signifikante forbedringer i "Work Productivity Survey" sammenlignet med placebo.

I C-EARLY rapporterte pasienter som ble behandlet med Cimzia + metotreksat signifikante forbedringer i smerte ved uke 52 sammenlignet med placebo + metotreksat, vurdert ved bruk av "Patient Assessment of Arthritis Pain" (PAAP) – 48,5 vs. - 44,0 (gjennomsnitt ved bruk av minste kvadraters metode) ( $p < 0,05$ ).

### Klinisk studie DoseFlex

Effekten og sikkerheten av to doseringsregimer (200 mg annenhver uke og 400 mg hver 4. uke) av Cimzia versus placebo ble undersøkt i en 18-ukers åpen innkjøringsperiode og en 16-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt diagnostisert i henhold til ACR-kriteriene, og som ikke hadde en tilstrekkelig respons på metotreksat.

Pasientene fikk ladningsdoser av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av 200 mg Cimzia annenhver uke i løpet av den første, åpne perioden. Respondere (som oppnådde ACR 20) ved uke 16 ble ved uke 18 randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke, 400 mg Cimzia hver 4. uke eller placebo i kombinasjon med metotreksat i ytterligere 16 uker (total studievarighet, 34 uker). Disse tre gruppene var likt fordelt med hensyn til klinisk respons etter den aktive innkjøringsperioden (ACR 20, 83-84 % ved uke 18).

Det primære endepunktet for studien var ACR 20-responsrate ved uke 34. Resultatene ved uke 34 er vist i tabell 7. For begge Cimzia-regimene ble det vist vedvarende klinisk respons som var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved uke 34. Endepunktet ACR 20 ble nådd med både 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg hver 4. uke.

**Tabell 7 ACR-respons i den kliniske studien DoseFlex ved uke 34**

Behandlingsregime uke 0-16	Cimzia 400 mg + MTX ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke		
	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX annenhver uke	Cimzia 400 mg + MTX hver 4. uke
Randomisert, dobbeltblindet behandlingsregime uke 18-34	n=69	n=70	n=69
ACR 20	45 %	67 %	65 %
p-verdi*	N/A	0,009	0,017
ACR 50	30 %	50 %	52 %
p-verdi*	N/A	0,020	0,010
ACR 70	16 %	30 %	38 %
p-verdi*	N/A	0,052	0,005

N/A: Ikke relevant

\*p-verdier ved sammenligning av 200 mg Cimzia vs. placebo og 400 mg Cimzia vs. placebo er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling er inkludert.

Aksial spondylartritt (undergrupper med ikke-radiografisk aksial spondylartritt og ankyloserende spondylitt)

AS001

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i én multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AS001) med 325 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aktiv aksial spondylartritt av minst 3 måneders varighet, definert ved "Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria" for aksial spondylartritt. Den totale populasjonen med aksial spondylartritt omfattet undergrupper med og uten (ikke-radiografisk aksial spondylartritt [nr-axSpA]) radiografisk påvist ankyloserende spondylitt (også kjent som radiografisk aksial spondylartritt). Pasientene hadde aktiv sykdom definert ved "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index" (BASDAI)  $\geq 4$ , ryggsmerte  $\geq 4$  på en numerisk skala ("Numeric Rating Scale", NRS) fra 0 til 10 og økt CRP eller sakroiliitt påvist ved MR. Pasientene måtte ha vært intolerante overfor eller hatt utilstrekkelig respons på minst ett NSAID. Totalt 16 % av pasientene hadde tidligere vært eksponert for en TNF-antagonist. Pasientene ble behandlet med en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4 (begge behandlingsgruppene) eller placebo, etterfulgt av enten 200 mg Cimzia annenhver uke eller 400 mg Cimzia hver 4. uke, eller placebo. 87,7 % av pasientene fikk NSAIDs samtidig. Primærendepunktet for effekt var responsrate av ASAS20 ved uke 12. Den 24 ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte behandlingsperioden i studien ble etterfulgt av en 24 ukers doseblindet behandlingsperiode og en 156 ukers åpen behandlingsperiode. Maksimal varighet av studien var 204 uker. Alle pasientene fikk Cimzia både i den doseblindede og den åpne oppfølgingsperioden. Totalt 199 personer (61,2 % av de randomiserte personene) fullførte studien til og med uke 204.

*Hovedresultater for effekt*

I den kliniske studien AS001, ble ASAS20-respons ved uke 12 oppnådd hos 58 % av pasientene som fikk 200 mg Cimzia annenhver uke og hos 64 % av pasientene som fikk 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med 38 % av pasientene som fikk placebo ( $p < 0,01$ ). I den totale populasjonen var prosentandelen av ASAS20-responsere klinisk relevant og signifikant høyere for behandlingsgruppen med 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk fra uke 1 til og med uke 24 ( $p \leq 0,001$  ved hvert besøk). Ved uke 12 og 24 var prosentandelen av pasienter med ASAS40-respons høyere i Cimzia-gruppene enn i placebogruppen.

Lignende resultater ble oppnådd både i undergruppen med ankyloserende spondylitt og med ikke-radiografisk aksial spondylartritt. Hos kvinner var ikke ASAS20-respons statistisk signifikant forskjellig fra placebo før etter uke 12.

Forbedringer i ASAS 5/6, delvis remisjon og BASDAI-50 var statistisk signifikant ved uke 12 og uke 24, og vedvarte opptil uke 48 både i den totale populasjonen og i undergruppene. Hovedresultatene for effekt fra den kliniske studien AS001 er vist i tabell 8.

Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble forbedringer i alle de tidligere nevnte hovedparametrene for effekt opprettholdt til og med uke 204 både i den totale populasjonen og i undergruppene.

**Tabell 8 Hovedresultatene for effekt i klinisk studie AS001 (prosentandel av pasientene)**

Parameter	Ankyloserende spondylitt		Ikke-radiografisk aksial spondylartritt		Aksial spondylartritt Total populasjon	
	Placebo n=57	Cimzia alle doserings- regimer <sup>(a)</sup> n=121	Placebo n=50	Cimzia alle doserings- regimer <sup>(a)</sup> n=97	Placebo n=107	Cimzia alle doserings- regimer <sup>(a)</sup> n=218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Uke 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Uke 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Uke 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Uke 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
<b>Delvis remisjon<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Uke 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Uke 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Uke 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

<sup>(a)</sup> Alle doseringsregimer med Cimzia = data fra 200 mg Cimzia gitt annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4 pluss 400 mg Cimzia gitt hver 4. uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter

<sup>(c)</sup> P-verdier for sammenligning av behandlingene er basert på bruk av Walds test, knyttet til en logistisk regresjonsmodell der parametre for behandling og region er inkludert.

<sup>(d)</sup> Fullt analysesett

NA = ikke tilgjengelig

\*p ≤ 0,05, Cimzia vs. placebo

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

### *Bevegelighet i ryggraden*

Bevegelighet i ryggraden ble undersøkt i den dobbeltblinde, placebokontrollerte perioden ved bruk av BASMI ved flere tidspunkter, inkludert ved utgangspunktet, i uke 12 og uke 24. Ved hvert besøk etter utgangspunktet ble det vist klinisk relevante og statistisk signifikante forskjeller mellom pasienter behandlet med Cimzia og pasienter behandlet med placebo. Forskjellen fra placebo hadde en tendens til å være større i undergruppen med nr-axSpA enn i undergruppen med ankyloserende spondylitt, noe som kan skyldes mindre kronisk strukturell skade hos nr-axSpA-pasienter. Forbedringen i BASMI lineær score som var oppnådd ved uke 24 ble opprettholdt til og med uke 204 for pasienter som fortsatt var i studien.

### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helse relaterte resultater*

I den kliniske studien AS001 rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon vurdert ved hjelp av BASFI, og i smerter vurdert ved hjelp av "Total and Nocturnal Back Pain" NRS-skala, sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i trøtthet (fatigue) uttrykt ved bruk av fatigue-delen av BASDAI, og i helse relatert livskvalitet målt ved bruk av "ankylosing spondylitis QoL" (ASQoL) og SF-36 "Physical and Mental Component Summaries" og alle delscore, sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i aksial spondylartritt-relatert produktivitet på jobb og hjemme, uttrykt ved bruk av "Work Productivity Survey", sammenlignet med placebo. Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble forbedringer i alle de tidligere nevnte parametrene i stor grad opprettholdt til og med uke 204.

### *Hemming av inflammasjon vist ved magnetisk resonanstomografi (MRI)*

I en substudie med billeddiagnostikk hos 153 pasienter ble tegn på inflammasjon vurdert ved bruk av MRI i uke 12 og uttrykt som endring fra utgangspunktet i SPARCC (“Spondyloarthritis Research Consortium of Canada”)-score for iliosakralledd og ASspiMRI-a-score i Berlin-modifikasjonene for ryggraden. Ved uke 12 ble det sett signifikant hemming av tegn på inflammasjon både i iliosakralledd og i ryggraden hos pasienter som ble behandlet med Cimzia (alle dosegrupper), i den totale populasjonen med aksial spondylartritt samt i undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

Hos pasientene som fortsatt var i studien og som både hadde utgangsverdier og verdier ved uke 204, ble hemming av tegn på inflammasjon både i iliosakralledd (n=72) og i ryggraden (n=82) i stor grad opprettholdt til og med uke 204 i den totale populasjonen med aksial spondylartritt samt i undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

### C-OPTIMISE

Effekten og sikkerheten ved dosereduksjon og seponering av behandling hos pasienter med opprettholdt remisjon ble vurdert hos voksne pasienter (18–45 år) med tidlig aktiv axSpA (symptomvarighet kortere enn 5 år), en ASDAS-score på  $\geq 2,1$  (og lignende inklusjonskriterier for sykdom som i AS001-studien) og som hadde utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs eller en intoleranse overfor NSAIDs eller der NSAIDs var kontraindisert. Pasientene omfattet både AS- og nr-axSpA-undergrupper av axSpA, og ble inkludert i en åpen innkjøringsperiode på 48 uker (del A), der alle fikk 3 ladningssdoser av Cimzia 400 mg i uke 0, 2 og 4, etterfulgt av Cimzia 200 mg annenhver uke fra uke 6 til uke 46.

Pasienter som hadde opprettholdt remisjon (definert som inaktiv sykdom (ASDAS  $< 1,3$ ) i en periode på minst 12 uker) og forble i remisjon ved uke 48, ble randomisert til del B og fikk enten Cimzia 200 mg annenhver uke (n=104), Cimzia 200 mg hver 4. uke (dosereduksjon, n=105) eller placebo (seponering av behandling, n=104) i 48 uker.

Den primære effektvariabelen var prosentandelen av pasienter som ikke fikk oppblussing i løpet av del B.

Pasienter som fikk oppblussing i del B, dvs. hadde en ASDAS på  $\geq 2,1$  ved to påfølgende besøk eller ASDAS  $> 3,5$  ved alle besøk i del B, fikk escape-behandling med Cimzia 200 mg annenhver uke i minst 12 uker (med ladningsdose av Cimzia 400 mg i uke 0, 2 og 4 hos pasienter som fikk placebo).

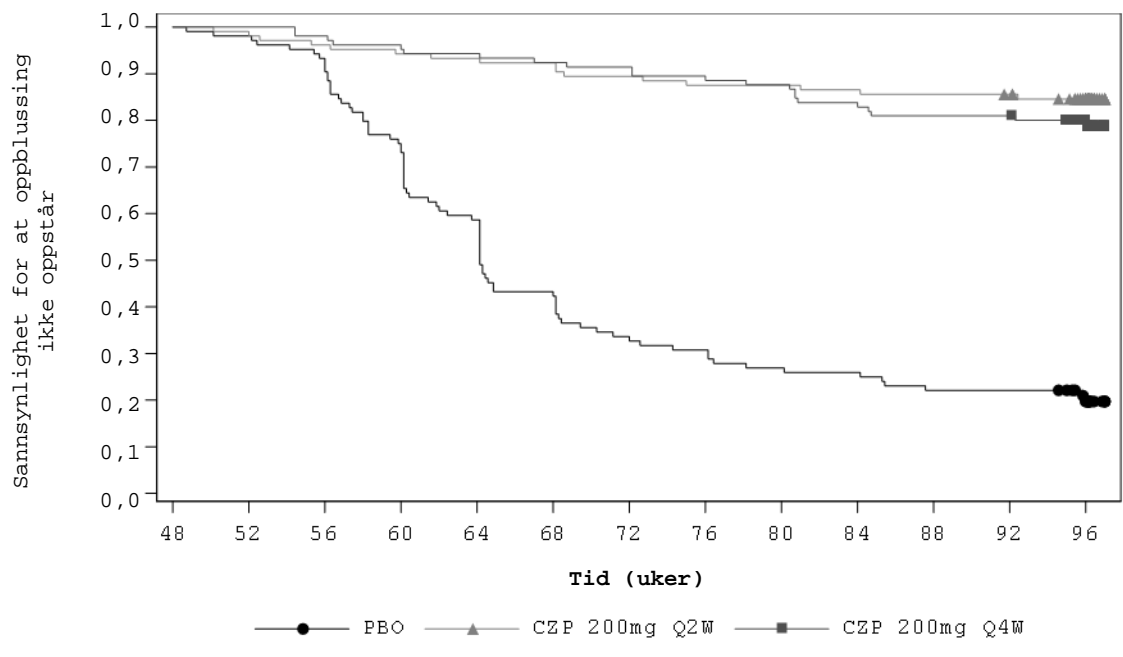
### *Klinisk respons*

Prosentandelen av pasienter som hadde opprettholdt remisjon ved uke 48 i del A var 43,9 % for den totale axSpA-populasjonen, og var tilsvarende i undergruppene nr-axSpA (45,3 %) og AS (42,8 %).

Blant pasientene som ble randomisert til del B (n=313), fikk en statistisk signifikant ( $p < 0,001$ , NRI) høyere andel av pasientene ikke oppblussing når de fortsatte behandlingen med Cimzia 200 mg annenhver uke (83,7 %) eller Cimzia 200 mg hver 4. uke (79,0 %) sammenlignet med seponering av behandlingen (20,2 %).

Forskjellen i tid til oppblussing mellom gruppen der behandlingen ble seponert og hver av gruppene som fikk Cimzia, var statistisk signifikant ( $p < 0,001$  for hver sammenligning) og av klinisk betydning. I placebogruppen startet oppblussing ca. 8 uker etter at Cimzia ble seponert, og de fleste tilfellene av oppblussing oppsto innen 24 uker etter at behandlingen ble seponert (figur 1).

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til oppblussing**



<sup>1</sup>Ikke-responder-imputasjon (NRI) ble brukt. Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter  
 Merk: Tid til oppblussing ble definert som tiden fra datoen for randomisering til datoen for oppblussing. For studiedeltakere som ikke fikk oppblussing, ble tiden til oppblussing sensurert på datoen for uke 96-besøket.

Kaplan-Meier-kurven ble avkortet til 97 uker mens < 5 % av deltakerne fremdeles var med i studien.

Resultater for del B er vist i tabell 9.

**Tabell 9 Vedlikehold av klinisk respons i del B ved uke 96**

Endepunkter	Placebo (behandling seponert) n=104	CIMZIA 200 mg annenhver uke n=104	CIMZIA 200 mg hver 4. uke n=105
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Del B baseline (uke 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Uke 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
<b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Del B baseline (uke 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Uke 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
<b>BASDAI endring fra del B baseline (uke 48), LS gj.snitt (SE)<sup>2</sup></b>			
Uke 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
<b>ASDAS endring fra del B baseline (uke 48), LS gj.snitt (SE)<sup>2</sup></b>			
Uke 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

<sup>1</sup>Ikke-responder-imputasjon (NRI) ble brukt. Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter

<sup>2</sup>blandet effektmodell med gjentatte målinger (MMRM, mixed model repeated measures) ble brukt.

Resultatene gjelder settet med randomiserte pasienter

ASDAS-MI = "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score"-Vesentlig forbedring (Major improvement). ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40= ASAS 40 % responskriterier, SE = Standardfeil.

Merk: ASDAS vesentlig forbedring (Major improvement) er definert som en reduksjon fra baseline på  $\geq 2.0$ .



Merk: Baseline for del A ble brukt som referanse for å definere ASDAS parametre for klinisk forbedring og ASAS-parametre

\* Nominell  $p < 0,001$ , Cimzia versus placebo

#### *Hemming av inflammasjon vist ved magnetisk resonanstomografi (MR)*

I del B ble tegn på inflammasjon vurdert med MR ved uke 48 og ved uke 96 og uttrykt som endring fra baseline i SIJ SPARCC og ASspiMRI-a-score i Berlin-modifikasjonene. Pasienter som hadde opprettholdt remisjon ved uke 48 hadde ingen eller svært lav grad av inflammasjon, og ingen relevant økning i inflammasjon ble observert ved uke 96, uavhengig av behandlingsgruppe.

#### *Ny behandling av pasienter som hadde oppblussing*

I del B fikk 70 % (73/104) av pasienter som fikk placebo, 14 % (15/105) av pasienter behandlet med Cimzia 200 mg hver 4. uke og 6,7 % (7/104) av pasienter behandlet med Cimzia 200 mg annenhver uke oppblussing og ble deretter behandlet med Cimzia 200 mg annenhver uke.

Blant de 15 pasientene som fikk oppblussing i gruppen som fikk Cimzia 200 mg hver 4. uke, fullførte alle pasientene 12 ukers med Cimzia og hadde tilgjengelige ASDAS-data, hvorav 12 (80 %) hadde ASDAS lav sykdomsaktivitet eller inaktiv sykdom (dvs. alle ASDAS  $< 2,1$ ) 12 uker etter gjenopptak av den åpne behandlingen.

Blant de 73 pasientene som fikk oppblussing i gruppen der behandlingen ble seponert, fullførte 71 pasienter 12 ukers «rescue»-behandling med Cimzia og hadde tilgjengelige ASDAS-data, hvorav 64 (90 %) hadde ASDAS lav sykdomsaktivitet eller inaktiv sykdom (dvs. alle ASDAS  $< 2,1$ ) 12 uker etter gjenopptak av den åpne behandlingen.

På grunnlag av resultatene fra C-OPTIMISE, kan en dosereduksjon hos pasienter med opprettholdt remisjon vurderes etter 1 års behandling med Cimzia (se pkt. 4.2). Seponering av Cimzia-behandling er forbundet med høy risiko for oppblussing.

#### Ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA)

Effekten og sikkerheten til Cimzia ble undersøkt i en 52 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AS0006) med 317 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aksial spondylartritt og ryggsmarter av minst 12 måneders varighet. Pasientene måtte oppfylle ASAS-kriteriene for nr-axSpA (ikke inkludert familiehistorie og god respons på NSAIDs), og hatt objektive tegn på inflammasjon indikert ved C-reaktivt proteinnivå (CRP) over øvre grense for normalområde og/eller sakroiliitt påvist ved MR, som indikerer inflammatorisk sykdom (positiv CRP ( $> \text{ULN}$ ) og/eller positiv MR), men uten endelig radiografisk bevis på strukturell skade på iliosakralledd. Pasientene hadde aktiv sykdom definert ved BASDAI  $\geq 4$  og ryggsmarter  $\geq 4$  på 0 til 10 NRS. Pasientene måtte ha vært intolerante overfor eller hatt utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs. Pasientene ble behandlet med placebo eller en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av 200 mg Cimzia annenhver uke. Bruk av og dosejustering av legemidler til standard behandling (for eksempel NSAIDs, DMARDs, kortikosteroider, analgetika) var tillatt til enhver tid. Den primære effektvariabelen var stor forbedring i respons på "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score" (ASDAS-MI) ved uke 52. ASDAS-MI-respons ble definert som en ASDAS-reduksjon (forbedring)  $\geq 2,0$  sammenlignet med baseline eller oppnåelse av lavest mulige score. ASAS 40 var et sekundært endepunkt.

Ved baseline hadde 37 % og 41 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (ASDAS  $\geq 2,1$ ,  $\leq 3,5$ ), og 62 %, og 58 % av pasientene hadde svært høy sykdomsaktivitet (ASDAS  $> 3,5$ ) i henholdsvis Cimzia-gruppen og placebogruppen.

#### *Klinisk respons*

Studie AS0006, utført hos pasienter uten radiografiske tegn på inflammasjon i iliosakralleddene, bekreftet effekten som tidligere er demonstrert i denne undergruppen i AS001-studien.

Ved uke 52 oppnådde en statistisk signifikant større andel Cimzia-behandlede pasienter ASDAS-MI respons, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter hadde også forbedringer sammenlignet med placebo for flere av komponentene som inngår i sykdomsaktivitet ved aksial spondylartritt, inkludert CRP. Ved både uke 12 og 52 var ASAS 40-responsene signifikant større enn placebo. De viktigste resultatene er presentert i tabell 10.

**Tabell 10: Respons for ASDAS-MI og ASAS 40 i AS0006 (prosentandel av pasientene)**

Parameter	Placebo N= 158	Cimzia <sup>a</sup> 200 mg annenhver uke N= 159
ASDAS-MI Uke 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Uke 12	11 %	48 %*
Uke 52	16 %	57 %*

<sup>a</sup> Cimzia administrert annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg ved uke 0, 2 og 4

\*  $p < 0,001$

Alle prosentandeler gjenspeiler andelen pasienter som responderte i hele analysesettet.

Ved uke 52 var prosentandelen pasienter som oppnådde ASDAS inaktiv sykdom (ASDAS < 1,3) 36,4 % for Cimzia-gruppen, sammenlignet med 11,8 % for placebogruppen.

Ved uke 52 viste pasienter behandlet med Cimzia en klinisk relevant forbedring i MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig endring fra baseline målt ved minste kvadraters metode (LS) var henholdsvis -2,4, -0,2).

### Psoriasisartritt

Effekten og sikkerheten av Cimzia ble undersøkt i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (PsA001) med 409 pasienter  $\geq 18$  år med sykdomsdebut i voksen alder av aktiv psoriasisartritt av minst 6 måneders varighet, definert ved klassifiseringskriteriene for psoriasisartritt ("Classification Criteria for Psoriatic Arthritis", CASPAR). Pasientene hadde  $\geq 3$  ledd med hevelse og ømhet og økning i akutfase-reaktanter. Pasientene hadde også aktive psoriasislesjoner i huden eller dokumentert tidligere psoriasis og hadde hatt manglende effekt av ett eller flere DMARDs. Tidligere behandling med én TNF-antagonist var tillatt, og 20 % av pasientene var tidligere eksponert for en TNF-antagonist. Pasientene fikk en ladningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4 (begge behandlingsgruppene) eller placebo, etterfulgt av enten 200 mg Cimzia annenhver uke, 400 mg Cimzia hver 4. uke eller placebo annenhver uke. 72,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med NSAIDs, mens 70,2 % fikk samtidig behandling med konvensjonelle DMARDs. De to primære endepunktene var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR20-respons ved uke 12 og endring fra utgangspunktet i "modified Total Sharp Score" (mTSS) ved uke 24. Effekt og sikkerhet av Cimzia hos pasienter med psoriasisartritt der de mest fremtredende symptomene var sakroiliitt eller aksial spondylartritt, er ikke analysert hver for seg. Den 24 ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte behandlingsperioden i studien ble etterfulgt av en 24 ukers doseblindet behandlingsperiode og en 168 ukers åpen behandlingsperiode. Maksimal varighet av studien var 216 uker. Alle pasientene fikk Cimzia både i den doseblindede og den åpne oppfølgingsperioden. Totalt 264 personer (64,5 %) fullførte studien til og med uke 216.

### ACR-respons

Cimzia-behandlede pasienter hadde en statistisk signifikant høyere responsrate for ACR 20 ved uke 12 og uke 24 enn pasientene som fikk placebo ( $p < 0,001$ ). Prosentandelen av ACR 20-respondere var klinisk relevant for behandlingsgruppene som fikk 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk etter utgangspunktet til og med uke 24 (nominell  $p \leq 0,001$  ved hvert besøk). Cimzia-behandlede pasienter hadde også signifikante forbedringer i responsrater for ACR 50 og ACR 70. Ved uke 12 og 24 ble det sett

forbedringer i parametre for perifer aktivitet som er karakteristisk for psoriasisartritt (f.eks. antall ledd med hevelse, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt) hos pasienter som ble behandlet med Cimzia (nominell p-verdi  $p < 0,01$ ).

Hovedresultatene for effekt fra den kliniske studien PsA001 er vist i tabell 11.

**Tabell 11 Hovedresultatene for effekt i klinisk studie PsA001 (prosentandel av pasientene)**

<b>Respons</b>	<b>Placebo n=136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg Q2W n=138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg Q4W n=135</b>
<b>ACR 20</b>			
Uke 12	24 %	58 %**	52 %**
Uke 24	24 %	64 %**	56 %**
<b>ACR 50</b>			
Uke 12	11 %	36 %**	33 %**
Uke 24	13 %	44 %**	40 %**
<b>ACR 70</b>			
Uke 12	3 %	25 %**	13 %*
Uke 24	4 %	28 %**	24 %**
<b>Respons</b>	<b>Placebo n=86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg Q2W n=90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg Q4W n=76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
<b>Uke 12</b>	14 %	47 %***	47 %***
<b>Uke 24</b>	15 %	62 %***	61 %***
<b>Uke 48</b>	N/A	67 %	62 %

<sup>(a)</sup> 200 mg Cimzia gitt annenhver uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(b)</sup> 400 mg Cimzia gitt hver 4. uke, innledet med en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2 og 4

<sup>(c)</sup> Hos individer der minst 3 % av kroppsoverflaten (BSA) er affisert av psoriasis ved utgangspunktet

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

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

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

Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter. Behandlingsforskjell: Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (og korresponderende 95 % KI og p-verdier) er estimert ved bruk av en standard tosidig Walds test for asymptotisk standardfeil. NRI (“Non-responder imputation”)-analyse er benyttet for pasienter som ikke fikk behandling eller hadde manglende data.

Blant 273 pasienter som innledningsvis ble randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke og 400 mg Cimzia hver 4. uke var 237 (86,8 %) fortsatt på denne behandlingen ved uke 48. Av de 138 pasientene som var randomisert til 200 mg Cimzia annenhver uke hadde 92, 68 og 48 pasienter henholdsvis ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-respons ved uke 48. Av de 135 pasientene som var randomisert til 400 mg Cimzia hver 4. uke, hadde 89, 62 og 41 pasienter henholdsvis ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-respons.

Hos pasientene som fortsatt var i studien, ble responsrater for ACR 20, ACR 50 og ACR 70 opprettholdt til og med uke 216. Dette gjaldt også de andre parametrene for perifer aktivitet (f.eks. antall ledd med hevelse, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt).

#### *Radiografisk respons*

I klinisk studie PsA001 ble hemming av progresjonen av strukturell skade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i mTSS (“modified Total Sharp Score”) og dens komponenter, erosjonsscore (ES) og score for reduksjon av leddspalter (JSN) ved uke 24, sammenlignet med verdier ved utgangspunktet. mTSS-score ble modifisert for psoriasisartritt ved å legge til distale interfalangeale ledd i hender. Cimzia-behandling hemmet den radiografiske progresjonen sammenlignet med placebo ved uke 24, målt som endring av total mTSS-score i forhold til utgangspunktet (gjennomsnittlig score ved minste kvadraters metode (LS mean)  $[\pm SE]$  var 0,28  $[\pm 0,07]$  i placebogrupper, sammenlignet med 0,06  $[\pm 0,06]$  i alle dosegruppene med Cimzia;  $p=0,007$ ). Hemming av radiografisk progresjon

ble opprettholdt med Cimzia-behandling opptil uke 48 i undergruppen av pasienter med høyere risiko for radiografisk progresjon (pasienter med mTSS-score > 6 ved utgangspunktet). Hemming av radiografisk progresjon ble videre opprettholdt opptil uke 216 hos pasientene som fortsatt var i studien.

#### *Respons knyttet til fysisk funksjon og helserelaterte resultater*

I klinisk studie PsA001 rapporterte Cimzia-behandlede pasienter signifikante forbedringer i fysisk funksjon vurdert ved hjelp av spørreskjemaet “Health Assessment Questionnaire – Disability Index” (HAQ-DI) og i smerter vurdert ved bruk av PAAP og i trøtthet (fatigue) rapportert ved bruk av “Fatigue Assessment Scale” (FAS), sammenlignet med placebo. Cimzia-behandlede pasienter rapporterte signifikante forbedringer i helserelatert livskvalitet målt ved bruk av psoriasisartritt QoL (PsAQoL) og SF-36 “Physical and Mental Component Summaries” og i psoriasisartritt-relatert produktivitet på jobb og hjemme uttrykt ved bruk av “Work Productivity Survey”, sammenlignet med placebo. Forbedringer i alle de tidligere nevnte parametrene ble opprettholdt til og med uke 216.

#### Plakkpsoriasis

Effekt og sikkerhet av Cimzia ble undersøkt i to placebokontrollerte studier (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) og én placebokontrollert og aktivt kontrollert studie (CIMPACT) hos pasienter  $\geq 18$  år med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis i minst 6 måneder. Pasientene hadde en PASI-score (“Psoriasis Area og Severity Index“, indeks for utbredelsen og alvorlighetsgraden av psoriasis) på  $\geq 12$ , Utbredelse på kroppsoverflaten (BSA, “body surface area involvement“) på  $\geq 10$  %, PGA (“Physician Global Assessment, samlet legevurdering) på  $\geq 3$ , og var kandidater for systemisk behandling og/eller fototerapi og/eller fotokjemoterapi. Pasienter som var “primære“ ikke-respondere på all tidligere behandling med biologiske legemidler (definert som ingen respons innen de første 12 ukene av behandlingen) ble ekskludert fra fase III-studiene (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Effekten og sikkerheten av Cimzia ble evaluert mot etanercept i CIMPACT-studien.

I studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var de ko-primære endepunktene for effekt andelen pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA “tilhelet“ eller “nesten tilhelet“ (med en reduksjon på minst 2 punkter fra baseline) i uke 16. I CIMPACT-studien var det primære endepunktet for effekt andelen pasienter som oppnådde PASI 75 i uke 12. PASI 75 og PGA i uke 16 var viktige sekundære endepunkter. PASI 90 i uke 16 var et viktig sekundært endepunkt i alle 3 studiene.

I studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 ble henholdsvis 234 pasienter og 227 pasienter evaluert. I begge studiene ble pasienter randomisert til å få placebo eller Cimzia 200 mg annenhver uke (etter en laddningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg annenhver uke. Ved uke 16 fortsatte pasientene som var randomisert til Cimzia og som oppnådde en PASI 50-respons, å få Cimzia opptil uke 48 med samme randomiserte dose. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo og som oppnådde en PASI 50-respons, men ikke PASI 75-respons i uke 16, fikk Cimzia 200 mg annenhver uke (med en laddningsdose av Cimzia 400 mg ved uke 16, 18 og 20). Pasienter med utilstrekkelig respons i uke 16 (ikke-respondere for PASI 50), var kvalifisert til å få åpen behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke i maksimalt 128 uker.

I CIMPACT-studien ble 559 pasienter evaluert. Pasientene ble randomisert til å få placebo eller Cimzia 200 mg annenhver uke (etter en laddningsdose av Cimzia på 400 mg ved uke 0, 2 og 4) eller Cimzia 400 mg annenhver uke opptil uke 16, eller etanercept 50 mg to ganger i uken opptil uke 12. Pasienter som opprinnelig var randomisert til Cimzia som oppnådde en PASI 75-respons ved uke 16, ble randomisert på nytt ut fra deres opprinnelige doseringsplan. Pasienter på Cimzia 200 mg annenhver uke ble randomisert på nytt til Cimzia 200 mg annenhver uke, Cimzia 400 mg hver 4. uke eller placebo. Pasienter på Cimzia 400 mg annenhver uke ble randomisert på nytt til Cimzia 400 mg annenhver uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo. Pasientene ble evaluert på en dobbeltblindet placebokontrollert måte til og med uke 48. Alle forsøkspersonene som ikke oppnådde en PASI 75-respons ved uke 16, ble overført til en “escape-arm“ og fikk åpen behandling med Cimzia 400 mg annenhver uke i maksimalt 128 uker.

I alle de tre studiene ble den blindede 48-ukers vedlikeholdsperioden etterfulgt av en 96-ukers åpen behandlingsperiode for pasientene som var PASI 50-respondere ved uke 48. Alle disse pasientene,

inkludert de som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke, startet den åpne behandlingsperioden med Cimzia 200 mg annenhver uke.

Pasientene var hovedsakelig menn (64 %) og av kaukasisk opprinnelse (94 %), med en gjennomsnittsalder på 45,7 år (18-80 år). Av disse var 7,2 %  $\geq$  65 år. Av de 850 pasientene som ble randomisert til å få placebo eller Cimzia i disse placebokontrollerte studiene, hadde 29 % av pasientene ikke tidligere fått systemisk behandling for psoriasis. 47 % hadde tidligere fått fototerapi eller fotokjemoterapi, og 30 % hadde tidligere fått behandling med biologiske legemidler for psoriasis. Av de 850 pasientene hadde 14 % fått minst én TNF-antagonist, 13 % hadde fått en anti-IL-17 og 5 % hadde fått en anti-IL 12/23. Atten prosent av pasientene rapporterte at de hadde psoriasisartritt ved baseline. Gjennomsnittlig PASI-score ved baseline var 20 og varierte fra 12 til 69. PGA-score ved baseline varierte fra moderat (70 %) til alvorlig (30 %). Gjennomsnittlig BSA ved baseline var 25 % og varierte fra 10 % til 96 %.

#### Klinisk respons ved uke 16 og 48

Hovedresultatene fra studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 er presentert i tabell 12.

**Tabell 12: Klinisk respons i studiene CIMPASI-1 og CIMPASI-2 ved uke 16 og uke 48**

	Uke 16			Uke 48	
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo n=51	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=95	Cimzia 400 mg Q2W n=88	Cimzia 200 mg Q2W n=95	Cimzia 400 mg Q2W n=88
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <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 %
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo n=49	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=91	Cimzia 400 mg Q2W n=87	Cimzia 200 mg Q2W n=91	Cimzia 400 mg Q2W n=87
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <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 administrert annenhver uke etter en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5-kategoriskala. Kriteriene for behandlingssuksess "tilhelet" (0) eller "nesten tilhelet" (1) var ingen tegn på psoriasis eller normal- til rosafargede lesjoner, ingen fortykning av plakk og ingen til minimal fokal skjelling.

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

Responrater og p-verdier for PASI og PGA ble estimert ut fra en logistisk regresjonsmodell der manglende data ble imputert ved bruk av multipl imputasjon basert på MCMC-metoden.

Forsøkspersoner som ble overført til "escape-arm" eller ble trukket fra studien (basert på ikke oppnådd PASI 50-respons), ble behandlet som ikke-respondere ved uke 48.

Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter.

Hovedresultatene fra CIMPACT-studien er presentert i tabell 13.

**Tabell 13: Klinisk respons i CIMPACT-studien ved uke 12 og uke 16**

	Week 12			Etanercept 50 mg BiW N=170	Week 16		
	Placebo n=57	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> n=165	Cimzia 400 mg Q2W n=167		Placebo n=57	Cimzia 200 mg Q2W n=165	Cimzia 400 mg Q2W n=167
PASI 75	5 %	61,3 %*.§	66,7 %*.§.§	53,3 %	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1 %	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA tilhelet eller nesten tilhelet <sup>b)</sup>	1,9%	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg administrert annenhver uke etter en ladningsdose på 400 mg i uke 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> PGA 5-kategoriskala. Kriteriene for behandlingssuksess "tilhelet" (0) eller "nesten tilhelet" (1) var ingen tegn på psoriasis eller normal- til rosafargede lesjoner, ingen fortykning av plakk og ingen til minimal fokal skjelling.

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

§ Cimzia 200 mg annenhver uke viste ingen bedre effekt ("non-inferiority") enn etanercept 50 mg to ganger i uken (forskjellen mellom etanercept og Cimzia 200 mg annenhver uke var på 8,0 %, 95 % KI -2,9, 18,9, basert på en forhåndsdefinert non-inferioritetsmargin på 10 %).

§§ Cimzia 400 mg annenhver uke hadde bedre effekt enn etanercept 50 mg to ganger i uken ( $p < 0,05$ )

\*\* Cimzia versus placebo  $p < 0,001$ . Responsrater og p-verdier er basert på en logistisk regresjonsmodell. Manglende data ble imputert ved bruk av multipel imputasjon basert på MCMC-metoden. Resultatene er fra settet med randomiserte pasienter.

I alle 3 studier var responsraten for PASI 75 signifikant høyere for Cimzia sammenlignet med placebo fra uke 4.

Begge dosene av Cimzia viste effekt sammenlignet med placebo uavhengig av alder, kjønn, kroppsvekt, BMI, varighet av psoriasis sykdommen, tidligere systemisk behandling og tidligere behandling med biologiske legemidler.

#### Opprettholdelse av respons

I en integrert analyse av CIMPASI-1 og CIMPASI-2, blant pasienter som var PASI 75-respondere ved uke 16 og som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke (n=134 av 175 randomiserte deltakere) eller Cimzia 200 mg annenhver uke (n=132 av 186 randomiserte deltakere), var respons ved uke 48 opprettholdt hos henholdsvis 98,0 % og 87,5 %. Blant pasienter som oppnådde PGA-klassifiseringen "tilhelet" eller "nesten tilhelet" ved uke 16 og som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke (n=103 av 175) eller Cimzia 200 mg annenhver uke (n=95 av 186), var respons ved uke 48 opprettholdt hos henholdsvis 85,9 % og 84,3 %.

Etter ytterligere 96 uker med åpen behandling (uke 144) ble opprettholdelse av respons evaluert. Av alle randomiserte forsøkspersoner falt 21 % ut av studien før uke 144 og kunne ikke følges opp videre. Hos ca. 27 % av forsøkspersonene som fullførte studien, og som mellom uke 48 og 144 gikk inn i den åpne behandlingen med Cimzia 200 mg annenhver uke, ble dosen økt til Cimzia 400 mg annenhver uke for å opprettholde respons. I en analyse der alle pasienter med behandlingsvikt ble vurdert som ikke-respondere, var opprettholdelse av respons for det respektive endepunktet etter ytterligere 96 uker med åpen behandling med Cimzia 200 mg annenhver uke, 84,5 % for PASI 75 for forsøkspersoner som var respondere ved uke 16 og 78,4 % for PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet". Opprettholdelse av respons i behandlingsgruppen som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke som gikk inn i den åpne behandlingsperioden med Cimzia 200 mg annenhver uke, var 84,7 % for PASI 75 for forsøkspersoner som var respondere ved uke 16 og 73,1 % for PGA "tilhelet" eller "nesten tilhelet".

Disse responsratene var basert på en logistisk regresjonsmodell, der manglende data ble imputert i 48 eller 144 uker ved bruk av multipl imputasjon (MCMC-metoden) kombinert med ikke-responderimputasjon (NRI) for behandlingssvikt.

CIMPACT-studien: Blant PASI 75-respondere ved uke 16 som fikk Cimzia 400 mg annenhver uke og som ble randomisert på nytt til enten Cimzia 400 mg annenhver uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo, var det en høyere prosentandel av PASI 75-respondere ved uke 48 i Cimzia-gruppene sammenlignet med placebo (henholdsvis 98,0 %, 80,0 % og 36,0 %). Blant PASI 75-respondere ved uke 16 som fikk Cimzia 200 mg annenhver uke og som ble randomisert på nytt til enten Cimzia 400 mg hver 4. uke, Cimzia 200 mg annenhver uke eller placebo, var det også en høyere prosentandel av PASI 75-respondere ved uke 48 i Cimzia-gruppene sammenlignet med placebo (henholdsvis 88,6 %, 79,5 % og 45,5 %). Ikke-responderimputasjon (NRI) ble brukt ved manglende data.

### *Livskvalitet / Pasientrapporterte utfall*

Det ble vist statistisk signifikante forbedringer i DLQI (Dermatology Life Quality Index) fra baseline til uke 16 (CIMPASI-1 og CIMPASI-2) sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig reduksjon (forbedring) i DLQI fra baseline lå i området fra -8,9 til -11,1 med Cimzia 200 mg annenhver uke, fra -9,6 til -10,0 med Cimzia 400 mg annenhver uke, versus -2,9 til -3,3 for placebo ved uke 16.

Ved uke 16 var Cimzia-behandlingen i tillegg forbundet med en større andel pasienter som oppnådde en DLQI-score på 0 eller 1 (Cimzia 400 mg annenhver uke, henholdsvis 45,5 % og 50,6 %, Cimzia 200 mg annenhver uke, henholdsvis 47,4 % og 46,2 %, sammenlignet med placebo, henholdsvis 5,9 % og 8,2 %).

Forbedringer i DLQI-score ble opprettholdt eller litt redusert til og med uke 144.

Cimzia-behandlede pasienter rapporterte større forbedringer enn placebo i HADS-D ("Hospital Anxiety and Depression Scale").

### Immunogenisitet

Dataene nedenfor gjenspeiler prosentandelen av pasienter med testresultater som ble ansett som positive for antistoffer mot certolizumab pegol i en ELISA og senere med en mer sensitiv metode, og er svært avhengig av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen. Forekomst av antistoffpositivitet (inkludert nøytraliserende antistoffer) observert i en analyse er svært avhengig av en rekke faktorer, inkludert analysesensitivitet og -spesifisitet, analysemetodikk, prøvebehandling, tidspunkt for prøvetaking, samtidig legemiddelbehandling og underliggende sykdom. En sammenligning av forekomsten av antistoffer mot certolizumab pegol i studiene beskrevet nedenfor med forekomsten av antistoffer i andre studier eller andre legemidler, kan derfor være misvisende.

### Revmatoid artritt

Den totale prosentandelen av pasientene som hadde målbare antistoffer mot Cimzia ved minst ett tidspunkt var 9,6 % i placebokontrollerte studier med RA. Omtrent en tredjedel av antistoffpositive pasienter hadde antistoffer med nøytraliserende effekt *in vitro*. Pasienter som fikk samtidig behandling med immunsuppressiver (metotreksat) hadde en lavere frekvens av antistoffutvikling enn pasienter som ikke fikk immunsuppressiver i utgangspunktet. Antistoffdannelse ble forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet og, hos noen pasienter, redusert effekt.

I to åpne langtidsstudier (opptil 5 års eksponering) hadde totalt 13 % av pasientene målbare antistoffer mot Cimzia ved minst ett tidspunkt (8,4 % av alle pasientene hadde forbigående dannelse av antistoffer og 4,7 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasientene som var antistoffpositive med en vedvarende redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet ble anslått til 9,1 %. Som i de placebokontrollerte studiene var dannelse av antistoffer forbundet med redusert effekt hos noen pasienter.

En farmakodynamisk modell basert på data fra fase III-studiene predikerer at ca. 15 % av pasientene utvikler antistoffer i løpet av 6 måneder ved anbefalt doseringsregime (200 mg annenhver uke etter en ladningsdose) uten samtidig metotreksatbehandling. Dette tallet går ned med økende doser av metotreksat som gis samtidig. Disse dataene er i rimelig overensstemmelse med observerte data.

#### Psoriasisartritt

Den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning opptil uke 24, var 11,7 % i den placebokontrollerte fase III-studien hos pasienter med psoriasisartritt. Antistoffdannelse var forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet.

Gjennom hele studieførløpet (opptil 4 års eksponering) var den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning 17,3 % (8,7 % hadde forbigående dannelse og ytterligere 8,7 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasienter som var antistoffpositive med en vedvarende reduksjon av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ble anslått til 11,5 %.

#### Plakkpsoriasis

I placebokontrollerte og aktivt kontrollerte fase III-studier var prosentandelen pasienter som var positive for antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning under behandlingen opptil uke 48, henholdsvis 8,3 % (22/265) og 19,2 % (54/281) for Cimzia 400 mg annenhver uke og Cimzia 200 mg annenhver uke. I CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var 60 pasienter antistoffpositive. 27 av disse pasientene var evaluerbare for nøytraliserende antistoffer og testet positivt. Hos 2,8 % (19/668) av pasientene ble den første forekomsten av antistoffpositivitet observert i den åpne behandlingsperioden. Antistoffpositivitet var forbundet med nedsatt plasmakonsentrasjon av legemiddel og hos enkelte pasienter med redusert effekt.

#### Aksial spondylartritt

##### AS001

Den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning opptil uke 24, var 4,4 % i den placebokontrollerte fase III-, AS001-studien hos pasienter med aksial spondylartritt (undergrupper med ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt). Antistoffdannelse var forbundet med redusert plasmakonsentrasjon av legemidlet.

Gjennom hele studieførløpet (opptil 192 uker) var den totale prosentandelen av pasienter med detekterbare antistoffer mot Cimzia ved minst én anledning 9,6 % (4,8 % hadde forbigående dannelse og ytterligere 4,8 % hadde vedvarende dannelse av antistoffer mot Cimzia). Den totale prosentandelen av pasienter som var antistoffpositive med en vedvarende reduksjon av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ble anslått til 6,8 %.

##### AS0006 og C-OPTIMISE

En mer sensitiv og legemiddeltolerant analyse ble brukt for første gang i AS0006-studien (og senere også i C-OPTIMISE-studien), noe som resulterte i en større andel prøver som hadde målbare antistoffer mot Cimzia og dermed en høyere forekomst av pasienter som ble klassifisert som antistoffpositive. I AS0006 var den totale forekomsten av pasienter som hadde antistoffer mot Cimzia 97 % (248/255 pasienter) etter opptil 52 ukers behandling. Bare de høyeste titrene var forbundet med redusert plasmanivå av Cimzia, men ingen påvirkning av effekt ble observert. Tilsvarende resultater for antistoffer mot Cimzia ble sett i C-OPTIMISE. Resultater fra C-OPTIMISE indikerte også at en reduksjon av dosen til Cimzia 200 mg hver 4. uke ikke endret resultatene for immunogenisitet.

Omtrent 22 % (54/248) av pasientene i AS0006 som til enhver tid hadde antistoffer mot Cimzia, hadde antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende. Den nøytraliserende effekten av antistoffer i C-OPTIMISE ble ikke vurdert.



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjonen av certolizumab pegol var proporsjonal med dosen over et bredt område. Farmakokinetiske egenskaper som ble sett hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis var i samsvar med det som ble sett hos friske personer.

### Absorpsjon

Etter subkutan administrering ble maksimal plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol nådd 54-171 timer etter injeksjon. Certolizumab pegol har en biotilgjengelighet (F) på ca. 80 % (område 76-88 %) etter subkutan administrering, sammenlignet med intravenøs administrering.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V/F) ble estimert til 8,01 liter i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med revmatoid artritt, og til 4,71 liter i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med plakkpsoriasis.

### Biotransformasjon og eliminasjon

PEGylering, den kovalente bindingen av PEG-polymerer til peptider, forsinker elimineringen av disse enhetene fra sirkulasjonen via ulike mekanismer, inkludert redusert renal clearance, redusert proteolyse og redusert immunogenisitet. Følgelig er certolizumab pegol et Fab'-fragment av et antistoff som er konjugert med PEG, for å forlenge den terminale halveringstiden for eliminering av Fab' fra plasma til en verdi som kan sammenlignes med det fullstendige antistoffet. Den terminale halveringstiden for eliminering ( $t_{1/2}$ ) var ca. 14 dager for alle doser som ble testet.

I en farmakokinetisk analyse i en populasjon med revmatoid artritt ble clearance etter subkutan dosering estimert til ca. 21,0 ml/time, med en interindividuell variasjon på 30,8 % (CV) og en intraindividuell variasjon på 22,0 %. Ved vurdering ved bruk av den tidligere ELISA-metoden resulterte tilstedeværelse av antistoffer mot certolizumab pegol i en ca. tredobling av clearance. Sammenlignet med en person på 70 kg, er clearance 29 % lavere og 38 % høyere hos enkeltpasienter med RA som veier henholdsvis 40 kg og 120 kg. Clearance etter subkutan dosering hos pasienter med psoriasis var 14 ml/time med en interindividuell variasjon på 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentet består av proteinforbindelser og forventes å bli degradert til peptider og aminosyrer ved proteolyse. Den dekonjugerte PEG-komponenten elimineres raskt fra plasma og utskilles i ukjent grad via nyrene.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å undersøke effekten av redusert nyrefunksjon på farmakokinetikken til certolizumab pegol eller PEG-delen. Populasjonsfarmakokinetiske analyser basert på personer med lett nedsatt nyrefunksjon viste imidlertid ingen effekt av kreatininclearance. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseanbefalinger ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til PEG-delen av certolizumab pegol forventes å være avhengig av nyrefunksjonen, men er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Spesifikke kliniske studier er ikke utført for å undersøke effekten av redusert leverfunksjon på farmakokinetikken til certolizumab pegol.

#### *Eldre pasienter ( $\geq 65$ år)*

Spesifikke kliniske studier er ikke utført hos eldre pasienter. Det ble imidlertid ikke sett noen effekt av alder i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med revmatoid artritt der 78 pasienter (13,2 % av populasjonen) var 65 år eller eldre, og den eldste pasienten var 83 år. Det ble ikke sett noen effekt av alder i en populasjonsfarmakokinetisk analyse hos voksne pasienter med plakkpsoriasis.

### Kjønn

Det var ingen effekt av kjønn på farmakokinetikken til certolizumab pegol. Fordi clearance avtar med avtakende kroppsvekt, kan kvinner vanligvis få en noe høyere systemisk eksponering for certolizumab pegol.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På grunnlag av data fra kliniske studier fase II og fase III hos pasienter med revmatoid artritt, ble det fastlagt en sammenheng mellom eksponering og respons for gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol i løpet av et doseintervall ( $C_{avg}$ ) og effekt (definisjon på ACR 20-responder).

Typisk  $C_{avg}$  som gir halvparten av maksimal sannsynlighet for ACR 20-respons (EC50) var 17 mikrogram/ml (95 % KI, 10-23 mikrogram/ml). På samme måte ble det på grunnlag av data fra kliniske fase III-studier hos pasienter med psoriasis fastlagt en sammenheng mellom eksponering og respons for plasmakonsentrasjon av certolizumab pegol og PASI med en EC90-verdi på 11,1 mikrogram/ml.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Pivotale ikke-kliniske sikkerhetsstudier ble utført i cynomolgusaper. Ved doser som var høyere enn det som blir gitt til mennesker, viste histopatologien hos rotter og aper cellulær vakuolisering, hovedsakelig i makrofager, i en rekke organer (lymfeknuter, injeksjonssteder, milt, binyrer, uterus, cervix, plexus chorioideus i hjernen og i epitelcellene i plexus chorioideus). Det er sannsynlig at dette funnet var forårsaket av cellulært opptak av PEG-enheten. Funksjonelle studier av humane vakuoliserte makrofager *in vitro* tydet på at alle funksjoner som ble testet ble opprettholdt. Studier hos rotter tydet på at > 90 % av administrert PEG ble eliminert i løpet av 3 måneder etter en enkeltdose, og at ekskresjon hovedsakelig skjer via urin.

Certolizumab pegol kryssreagerer ikke med TNF fra gnagere. Studier av reproduksjonstoksisitet er derfor utført med en homolog reagens som gjenkjenner TNF fra rotte. Disse dataene kan være av begrenset verdi for å vurdere risikoen for mennesker. Ingen maternelle uønskede effekter ble sett på velvære eller fertilitet hos hunndyrene, eller på embryo-føtale, peri- og postnatale reproduktive indikatorer hos rotter som fikk et PEGylert gnager-anti-rotte-TNF $\alpha$ -Fab' (cTN3 PF) etter vedvarende TNF $\alpha$ -suppresjon. Hos hannrotter ble det sett redusert spermie motilitet og en tendens til redusert spermietall.

Distribusjonsstudier har vist at overføring av cTN3 PF via placenta og melk til føtal og neonatal sirkulasjon er neglisjerbar. Certolizumab pegol bindes ikke til den humane, neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Data fra en studie av et humant lukket modellsystem for placentaoverføring *ex vivo* tyder på at overføringen til den føtale delen av placenta er lav eller neglisjerbar. Eksperimenter med FcRn-mediert transcytose i celler transfektert med human FcRn viste også ubetydelig overføring (se pkt. 4.6).

Det er ikke vist mutagene og klastogene effekter i prekliniske studier. Karsinogenitetsstudier med certolizumab pegol er ikke utført.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumacetat  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Se også pkt. 6.4 for holdbarhet ved oppbevaring ved romtemperatur ved høyst 25 °C.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Kassetten til dosedispenser kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal kassetten til dosedispenser brukes eller kastes.**

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

1 ml kassett til dosedispenser inneholder en ferdigfylt sprøyte (Type I-glass) med stempelpropp (brombutylgummi). Den ferdigfylte sprøyten inneholder 200 mg certolizumab pegol. Kanylebeskyttelsen er i styrenbutadiengummi som inneholder et derivat av lateks (naturgummi) (se pkt. 4.4).

Pakning med 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter.

Multipakning med 6 (3 pakninger med 2) kassetter til dosedispenser og 6 (3 pakninger med 2) alkoholservietter.

Multipakning med 10 (5 pakninger med 2) kassetter til dosedispenser og 10 (5 pakninger med 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Grundig instruksjon vedrørende tilberedning og administrering av Cimzia i kassett til dosedispenser er gitt i pakningsvedlegget og i brukerhåndboken som leveres sammen med den elektromekaniske injeksjonsenheten av.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 16. mai 2014

## 10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

UCB Farchim SA  
Zone Industrielle de Planchy d'Avau  
Chemin de Croix Blanche 10  
CH-1630 Bulle  
Sveits

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring må innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at alle leger som forventes å forskrive/bruke Cimzia, gis en informasjonspakke til leger som inneholder følgende:

- Preparatomtalen
- Pasientkort

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****Ytterkartong (for pakninger med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
2 ferdigfylte sprøyter til engangsbruk  
2 alkoholservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Multipakning med 6 (3 pakninger à 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter)  
(med Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Multipakning: 6 (3 x 2) ferdigfylte sprøyter til engangsbruk og 6 (3 x 2) alkoholservietter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Multipakning med 10 (5 pakninger à 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter)  
(med Blue box)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Multipakning: 10 (5 x 2) ferdigfylte sprøyter til engangsbruk og 10 (5 x 2) alkoholservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**Indre eske i multipakning med 6 (for 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter)  
(uten Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
2 ferdigfylte sprøyter til engangsbruk  
2 alkoholservietter  
Del av multipakning, skal ikke selges separat

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**Indre eske i multipakning med 10 (for 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter)  
(uten Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
2 ferdigfylte sprøyter til engangsbruk  
2 alkoholservietter  
Del av multipakning, skal ikke selges separat

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****Ytterkartong (for pakninger med 2 ferdigfylte sprøyter med kanyleskjold og 2 alkoholservietter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
2 ferdigfylte sprøyter med kanyleskjold, til engangsbruk  
2 alkoholservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal kun håndteres av helsepersonell.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
TEKST PÅ BAKSIDEN AV BRETTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
certolizumab pegol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Les pakningsvedlegget før bruk.

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong (for pakninger med 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (AutoClicks)  
2 AutoClicks ferdigfylte penner til engangsbruk  
2 alkoholservietter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Eske for multipakning med 6 (3 pakninger à 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter)  
(med Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (AutoClicks)  
Multipakning: 6 (3 x 2) AutoClicks ferdigfylte penner til engangsbruk og 6 (3 x 2) alkoholservietter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Eske for multipakning med 10 (5 pakninger à 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter)  
(med Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (AutoClicks)  
Multipakning: 10 (5 x 2) AutoClicks ferdigfylte penner til engangsbruk og 10 (5 x 2) alkoholservietter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**Indre eske i multipakning med 6 (for 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter)  
(uten Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (AutoClicks)  
2 AutoClicks ferdigfylte penner til engangsbruk  
2 alkoholservietter  
Del av multipakning, skal ikke selges separat

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**Indre eske i multipakning med 10 (for 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter)  
(uten Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (AutoClicks)  
2 AutoClicks ferdigfylte penner til engangsbruk  
2 alkoholservietter  
Del av multipakning, skal ikke selges separat

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****Ytterkartong (for pakninger med 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
certolizumab pegol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
2 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk  
2 alkoholservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Eske for multipakning med 6 (3 pakninger à 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter) (med Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
Multipakning: 6 (3 x 2) kassetter til dosedispenser, til engangsbruk og 6 (3 x 2) alkoholservietter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Eske for multipakning med 10 (5 pakninger à 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter) (med Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
Multipakning: 10 (5 x 2) kassetter til dosedispenser, til engangsbruk og 10 (5 x 2) alkoholservietter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**Indre eske i multipakning med 6 (for 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter)  
(uten Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
2 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk  
2 alkoholservietter  
Del av multipakning, skal ikke selges separat

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**Indre eske i multipakning med 10 (for 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter)  
(uten Blue box)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
certolizumab pegol

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser  
2 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk  
2 alkoholservietter  
Del av multipakning, skal ikke selges separat

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/544/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cimzia 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SPRØYTE/PENN/KASSETT TIL DOSEDISPENSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Cimzia 200 mg injeksjonsvæske  
certolizumab pegol  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte certolizumab pegol

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cimzia
3. Hvordan du bruker Cimzia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cimzia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Cimzia og under behandlingen med Cimzia. Ha dette pasientkortet med deg.

#### **1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot**

Cimzia inneholder virkestoffet certolizumab pegol, som er en del av et antistoff fra menneske. Antistoffer er proteiner som spesifikt gjenkjenner og binder seg til andre proteiner. Cimzia bindes til et spesielt protein som kalles tumornekrosefaktor-alfa (TNF $\alpha$ ). På denne måten blokkeres TNF $\alpha$  av Cimzia og dette demper betennelsessykdommer som revmatoid artritt, aksial spondylartritt, psoriasisartritt og psoriasis. Legemidler som bindes til TNF $\alpha$  kalles også TNF-blokkere.

Cimzia brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer hos voksne:

- **revmatoid artritt,**
- **aksial spondylartritt** (som omfatter Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom),
- **psoriasisartritt,**
- **plakkpsoriasis.**

#### **Revmatoid artritt**

Cimzia brukes til behandling av revmatoid artritt. Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene. Dersom du har moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt kan det hende du først får andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene kan det hende du får Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å behandle sykdommen. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

Cimzia kan også brukes i kombinasjon med metotreksat til behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt som stadig blir verre, uten at du tidligere har brukt metotreksat eller andre legemidler.

Cimzia, som brukes sammen med metotreksat, brukes for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- bremse skaden på brusk og bein i leddene som forårsakes av sykdommen,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

## **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom**

Cimzia brukes til behandling av alvorlig, aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom. Disse sykdommene er betennelsessykdommer i ryggraden. Dersom du har en av disse sykdommene vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

### **Psoriasisartritt**

Cimzia brukes til behandling av aktiv psoriasisartritt. Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene, og forekommer vanligvis sammen med psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt vil du først få andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

Cimzia brukes til å behandle moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden og kan også påvirke hodebunnen og neglene.

Cimzia brukes til å redusere hudbetennelse og andre tegn og symptomer på sykdommen din.

## **2. Hva du må vite før du bruker Cimzia**

### **Bruk IKKE Cimzia**

- dersom du er **ALLERGISK** (overfølsom) overfor certolizumab pegol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig infeksjon, deriblant aktiv **TUBERKULOSE**.
- dersom du har moderat til alvorlig **HJERTESVIKT**. Si fra til legen hvis du har hatt eller har alvorlige problemer med hjertet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Si fra til legen før behandlingen med Cimzia starter dersom noe av følgende gjelder deg:

#### *Allergiske reaksjoner*

- Dersom du får **ALLERGISKE REAKSJONER** som tetthet i brystet, hvesing, svimmelhet, hevelser eller utslett, skal du slutte å bruke Cimzia og kontakte legen **UMIDDELBART**. Noen av disse reaksjonene kan oppstå etter at Cimzia er gitt for første gang.
- Dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot lateks.

#### *Infeksjoner*

- Dersom du har hatt **GJENTATTE eller OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER** eller andre tilstander som øker risikoen for infeksjoner (som behandling med immunhemmende midler, som er legemidler som kan nedsette evnen din til å bekjempe infeksjoner).
- Dersom du har en infeksjon eller utvikler symptomer som feber, sår, trøtthet eller tannproblemer. Du kan lettere få infeksjoner mens du får behandling med Cimzia, inkludert alvorlige infeksjoner eller, i sjeldne tilfeller, livstruende infeksjoner.
- Det er rapportert tilfeller av **TUBERKULOSE** hos pasienter som får behandling med Cimzia, og legen vil undersøke deg med tanke på tegn og symptomer på tuberkulose før behandling med Cimzia startes. Dette omfatter en grundig sykdomshistorie, røntgen av brystregionen og en tuberkulintest. Resultatet av disse testene bør registreres i pasientkortet ditt. Hvis du får diagnosen latent (eller hvilende) tuberkulose, må du kanskje få en passende behandling mot tuberkulose før du starter med Cimzia. I sjeldne tilfeller kan tuberkulose utvikles i løpet av behandlingen, selv om du har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Det er svært viktig at du forteller det til legen hvis du noen gang har hatt tuberkulose, eller hvis du har hatt nær

kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Dersom det oppstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, lett feber) eller en annen infeksjon under eller etter behandlingen med Cimzia, må du informere legen øyeblikkelig.

- Dersom det er en risiko for at du er bærer eller vet at du er bærer av eller har en aktiv **HEPATITT B-VIRUS**-infeksjon, kan Cimzia øke risikoen for oppblussing hos personer som er bærere av viruset. Dersom dette skjer bør du slutte å bruke Cimzia. Legen bør teste deg for hepatitt B-virus før du begynner å bruke Cimzia.

#### *Hjertesvikt*

- Dersom du har lett **HJERTESVIKT** og du får behandling med Cimzia, må tilstanden til hjertet følges tett av legen. Det er viktig at du forteller legen hvis du har hatt eller har alvorlige hjerteproblemer. Kontakt legen umiddelbart dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. kortpustethet eller hevelser i føttene). Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Kreft*

- Det er mindre vanlig, men tilfeller av spesielle former for **KREFT** er rapportert hos pasienter som får behandling med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha en høyere risiko enn gjennomsnittet for å få en form for kreft som rammer lymfesystemet, som kalles lymfom. Dersom du bruker Cimzia kan risikoen for å få lymfom og andre former for kreft øke. I tillegg er det sett mindre vanlige tilfeller av ikke-melanom hudkreft hos pasienter som bruker Cimzia. Si fra til legen dersom det oppstår nye hudforandringer under og etter behandling med Cimzia eller eksisterende hudforandringer endrer utseende.
- Det har vært tilfeller av kreft, deriblant uvanlige former for kreft, hos barn og tenåringer som bruker TNF-blokkere. Dette har noen ganger ført til dødsfall (se lenger ned, under "Barn og ungdom").

#### *Andre sykdommer*

- Pasienter som har KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) eller som er storrøykere kan ha økt risiko for å få kreft ved behandling med Cimzia. Dersom du har KOLS eller røyker mye, bør du diskutere med legen om behandling med en TNF-blokker egner seg for deg.
- Dersom du har en sykdom i nervesystemet, som f.eks. multippel sklerose (MS), vil legen avgjøre om du skal bruke Cimzia.
- Hos noen pasienter kan kroppen kanskje ikke klare å produsere nok blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner eller bidrar til å stoppe en blødning. Dersom du får feber som ikke går over, blåmerker eller lett får blødninger eller er svært blek, ta kontakt med legen umiddelbart. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.
- Det er mindre vanlig, men det kan oppstå symptomer på en sykdom som kalles lupus (f.eks. vedvarende utslett, feber, leddsmerter og trøtthet). Kontakt legen hvis du får disse symptomene. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Vaksinering*

- Rådfør deg med legen dersom du har fått eller skal få en vaksine. Det er noen (levende) vaksiner du ikke bør få mens du bruker Cimzia.
- Visse vaksiner kan forårsake infeksjoner. Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon i opptil ca. fem måneder etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia, slik at de kan avgjøre om barnet ditt bør vaksineres.

#### *Operasjoner og tanninngrep*

- Rådfør deg med legen dersom du skal gjennomgå en operasjon eller tanninngrep. Si fra til kirurgen eller tannlegen som utfører inngrepet at du får behandling med Cimzia ved å vise dem pasientkortet.

## **Barn og ungdom**

Bruk av Cimzia anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

## **Andre legemidler og Cimzia**

Du bør **IKKE** bruke Cimzia dersom du bruker følgende legemidler til behandling av revmatoid artritt:

- anakinra
- abatacept

Kontakt legen dersom du har spørsmål.

Cimzia kan tas sammen med:

- metotreksat
- kortikosteroider, eller
- smertestillende legemidler, inkludert ikke-steroid betennelsesdempende legemidler (også kalt NSAID).

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset erfaring med bruk av Cimzia hos gravide kvinner.

Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klart nødvendig. Hvis du er en kvinne i fertil alder, må du snakke med legen om bruk av sikker prevensjon under behandling med Cimzia. For kvinner som planlegger å bli gravide, kan prevensjon overveies i 5 måneder etter siste dose med Cimzia.

Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia før barnet får noen vaksiner (se avsnitt om vaksiner for mer informasjon).

Cimzia kan benyttes ved amming.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Cimzia kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet (omfatter også en følelse av at "det går rundt", uklart syn og trøtthet) kan forekomme mens du bruker Cimzia.

## **Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Cimzia**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Revmatoid artritt**

- Startdosen til voksne med revmatoid artritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.



### **Aksial spondylartritt**

- Startdosen til voksne med aksial spondylartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke (fra uke 6) eller 400 mg hver 4. uke (fra uke 8), som angitt av legen. Dersom du har fått Cimzia i minst ett år og du får effekt av legemidlet kan legen forskrive en lavere vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke.

### **Psoriasisartritt**

- Startdosen til voksne med psoriasisartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

- Startdosen til voksne med plakkpsoriasis er 400 mg annenhver uke gitt i uke 0, 2 og 4
- Dette etterfølges av en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke, eller 400 mg annenhver uke som forskrevet av legen.

### **Hvordan Cimzia gis**

Cimzia vil vanligvis bli gitt til deg av en spesialist eller annet helsepersonell. Du vil få Cimzia som enten én (dose på 200 mg) eller to (dose på 400 mg) injeksjoner under huden (subkutan, forkortelse: s.c.). Injeksjonen settes vanligvis i låret eller magen. Du må imidlertid ikke injisere i et område der huden er rød, hard eller har blåmerker.

### **Bruksanvisning for hvordan du injiserer Cimzia selv**

Etter passende opplæring, vil legen kunne gi deg lov til å injisere Cimzia selv. Les bruksanvisningen i slutten av dette pakningsvedlegget for hvordan Cimzia skal injiseres.

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv, bør du følges opp av legen før du fortsetter å injisere selv:

- etter 12 uker hvis du har revmatoid artritt, aksial spondylartritt eller psoriasisartritt, eller
- etter 16 uker hvis du har plakkpsoriasis

Dette gjøres for at legen skal kunne bestemme om Cimzia virker eller om en annen behandling må vurderes.

### **Dersom du tar for mye av Cimzia**

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv og du ved en feil har injisert Cimzia oftere enn forskrevet, skal du kontakte legen. Ta alltid pasientkortet og ytterkartongen fra Cimzia-pakningen med deg, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Cimzia**

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv og du glemmer å sette en injeksjon, bør du sette den neste dosen med Cimzia så snart du husker det. Rådfør deg deretter med legen og injiser de neste dosene slik du får beskjed om.

### **Dersom du avbryter behandling med Cimzia**

Ikke stopp behandlingen med Cimzia uten at du har diskutert dette med legen først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege **UMIDDELBART** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- kraftig utslett, elveblest eller andre tegn på en allergisk reaksjon (urtikaria)
- hevelser i ansiktet, hendene eller føttene (angioødem)
- problemer med å puste og svelge (disse symptomene kan ha flere årsaker)
- kortpustethet når du anstrenger deg eller ligger, eller hevelser i føttene (hjertesvikt)
- symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet (pancytopeni, anemi, lavt antall blodplater, lavt antall hvite blodceller)
- alvorlig hudutslett. Dette kan se ut som rødlige flekker som ligner små blinker eller sirkelformede flekker (ofte med blemmer i midten) på overkroppen, avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne, og kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lege **SÅ SNART SOM MULIG** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- tegn på infeksjon, som feber, sykdomsfølelse, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av å være svak eller trøtt
- hoste
- kribling
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svekkelse i armer og bein
- klump eller sår som ikke vil gro

Symptomene som er beskrevet ovenfor kan skyldes noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor, og som er sett ved bruk av Cimzia:

##### **Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):**

- bakterieinfeksjoner uansett sted (samling av puss)
- virusinfeksjoner (inkludert forkjølelsessår, helvetesild og influensa)
- feber
- høyt blodtrykk
- utslett eller kløe
- hodepine (inkludert migrene)
- sanseforstyrrelser, som nummenhet, kribling, svie
- følelse av å være svak og generelt uvel
- smerter
- blodsykdommer
- leverproblemer
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- kvalme

##### **Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):**

- allergiske tilstander, inkludert allergisk betennelse i nesen og allergiske reaksjoner mot legemidlet (inkludert anafylaktisk sjokk)
- antistoffer mot normalt vev
- kreft i blod- og lymfesystemet, som f.eks. lymfom og leukemi
- kreftsvulster i faste organer
- hudkreft, endringer i huden som er forstadier til kreft
- godartede (ikke kreft) svulster og cyster (inkludert svulster i huden)
- hjerteproblemer, inkludert svekkelse i hjertemuskel, hjertesvikt, hjerteinfarkt, ubehag eller trykk i brystet, unormal hjerterytme inkludert uregelmessige hjerteslag
- ødem (hevelser i ansiktet eller føttene)

- symptomer på lupus (en immunologisk bindevevssykdom) (leddsmerter, hudutslett, lysømfintlighet og feber)
- betennelse i blodårer
- sepsis (alvorlige infeksjoner som kan føre til organsvikt, sjokk eller dødsfall)
- tuberkuloseinfeksjon
- soppinfeksjoner (oppstår når evnen til å bekjempe infeksjoner svekkes)
- sykdommer og betennelse i luftveiene (inkludert astma, kortpustethet, hoste, tette bihuler, brysthinnebetennelse eller pusteproblemer)
- mageproblemer, inkludert ansamling av væske i bukholen, sår (inkludert sår i munnen), hull i veggen i mage-tarmkanalen, oppblåsthet, betennelse, halsbrann, fordøyelsesproblemer, munntørrhet
- galleproblemer
- muskelproblemer, inkludert økning i muskelenzymer
- endret mengde av ulike salter i blodet
- endrede mengder av kolesterol og fett i blodet
- blodpropp i venene eller lungene
- blødning eller blåmerker
- endret antall blodceller, inkludert lavt antall røde blodceller (anemi), lavt antall blodplater, økt antall blodplater
- hovne lymfeknuter
- influensalignende symptomer, frysninger, endret temperaturfølsomhet, nattesvette, rødming
- angst og endringer i stemningsleie slik som depresjon, appetittforstyrrelser, vektendring
- øresus
- vertigo (svimmelhet)
- følelse av å besvime, inkludert tap av bevissthet
- nervesykdom i armer og bein, inkludert symptomer på nummenhet, kribling, svie, svimmelhet, skjelving
- hudsykdommer slik som nye utbrudd eller forverring av psoriasis, betennelse i huden (som f.eks. eksem), forstyrrelser i svettekjertlene, sår, lysømfintlighet, kviser (akne), håravfall, misfarging, oppflisede negler, tørr hud og skader
- nedsatt tilheling
- problemer med nyrer og urinveier, inkludert nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, urinførstyrrelser
- menstruasjonsforstyrrelser, inkludert manglende blødning eller kraftig eller uregelmessig blødning
- brystsykdommer
- betennelse i øye og øyelokk, synsforstyrrelser, problemer med tåreutskilling
- økning i enkelte blodverdier (økt alkalisk fosfatase i blodet)
- forlenget blodlevringstid påvist i tester

#### **Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):**

- kreft i mage-tarmkanalen, melanom
- lungebetennelse (interstitiell lungesykdom, pneumonitt)
- slag, tetting av blodårer (arteriosklerose), dårlig blodsirkulasjon som gjør fingre og tær numne og bleke (Raynauds sykdom), flekkete, rødfiolett misfarging av huden, små blodårer nær hudoverflaten kan bli synlige
- betennelse i hjerteposen
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- økt mengde røde blodceller
- hvite blodceller med unormal form og oppbygging
- dannelse av stein i galleblæra
- nyreproblemer (inkludert nyrebetennelse)
- immunsykdommer slik som sarkoidose (utslett, leddsmerter, feber), serumsyke, betennelse i fettvev, angioødem (hevelser i leppene, ansiktet, svelget)

- forstyrrelser i skjoldkjertelen (struma, trøtthet, vekttap)
- økt mengde jern i kroppen
- økt mengde urinsyre i blodet
- selvmordsforsøk, nedsatt mental funksjon, delirium (sterk uro, forvirring, hallusinasjoner)
- betennelse i hørselsnerver, synsnerver eller nerver i ansiktet, svekket koordinasjon eller balanse
- økt bevegelsermønster i mage-tarmkanalen
- fistel (kanal fra ett organ til et annet) (lokalisert hvor som helst i kroppen)
- sykdommer i munnen som også omfatter smerte ved svelging
- hudavskalling, dannelse av blemmer, forstyrrelser i hårstruktur
- forstyrret seksualfunksjon
- krampeanfall
- forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (vises som et hudutslett sammen med muskelsvakhet)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige tegn som sykdomsfølelse, feber, hodepine og utslett)
- betent hudutslett (erythema multiforme)
- Lichenoide reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner)

**Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon):**

- multippel sklerose (MS)\*
- Guillain-Barrés syndrom\*
- merkelcellekarsinom (en form for hudkreft)\*
- Kaposis sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.

\* Disse bivirkningene er forbundet med denne typen legemidler, men hyppigheten ved bruk av Cimzia er ikke kjent.

Andre bivirkninger

Når Cimzia har vært brukt til å behandle andre sykdommer, har følgende mindre vanlige bivirkninger forekommet:

- innsnevring i mage-tarmkanalen (innsnevring i en del av fordøyelsessystemet).
- blokkering i mage-tarmkanalen (blokkering av fordøyelsessystemet).
- generell forverring av fysisk helsetilstand.
- spontanabort.
- azospermi (fullstendig mangel på sædceller).

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Cimzia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter ”Utløpsdato” og på sprøyten etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

De ferdigfylte sprøytene kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal de ferdigfylte sprøytene brukes eller kastes**.

Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Cimzia**

- Virkestoff er certolizumab pegol. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Andre innholdsstoffer er: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se "Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid" i avsnitt 2).

### **Hvordan Cimzia ser ut og innholdet i pakningen**

Cimzia leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte som er klar til bruk. Oppløsningen er klar til halvgjennomsiktig, fargeløs til gul.

Én pakning med Cimzia inneholder:

- to ferdigfylte sprøyter med oppløsning og
- to alkoholservietter (for vasking av området som er valgt til injeksjon)

Det finnes en pakning med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter, en multipakning med 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter og 6 (3 pakninger med 2) alkoholservietter og en multipakning med 10 (5 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter og 10 (5 pakninger med 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være i handelen.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **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

#### **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)

**Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**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

**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 58 80

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **BRUKSANVISNING FOR INJEKSJON AV CIMZIA VED HJELP AV EN FERDIGFYLT SPRØYTE**

Etter tilstrekkelig opplæring kan du sette injeksjonen selv eller den kan gis av en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn. De følgende instruksjonene forklarer hvordan Cimzia injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn. Du vil få instruksjon av lege eller helsepersonell om teknikken for selvinjeksjon. Ikke prøv å injisere selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal tilberede og sette injeksjonen.

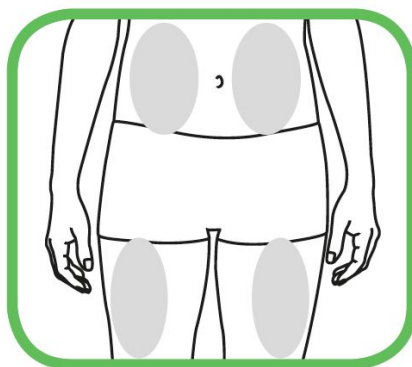
Denne injeksjonsvæsken skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

### **1. Klargjøre**

- Ta Cimzia-pakningen ut av kjøleskapet.
  - Skal ikke brukes dersom forseglingen mangler eller er brutt. Ta kontakt med apoteket.
- Ta ut følgende deler fra Cimzia-pakningen og legg dem på en ren, flat overflate:
  - Én eller to ferdigfylt(e) sprøyte(r), avhengig av dosen du har fått forskrevet
  - Én eller to alkoholserviett(er)
- Sjekk utløpsdatoen på sprøyten og pakningen. Bruk ikke Cimzia etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter "Utløpsdato" og på sprøyten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- La den ferdigfylte sprøyten få romtemperatur. Dette tar 30 minutter. Dette bidrar til å minske ubehaget når du injiserer.
  - Ikke varm opp den ferdigfylte sprøyten – la den varmes opp av seg selv.
- Ikke ta av hetten før du er klar til å injisere.
- Vask hendene grundig.


### **2. Velge og forberede et injeksjonssted**

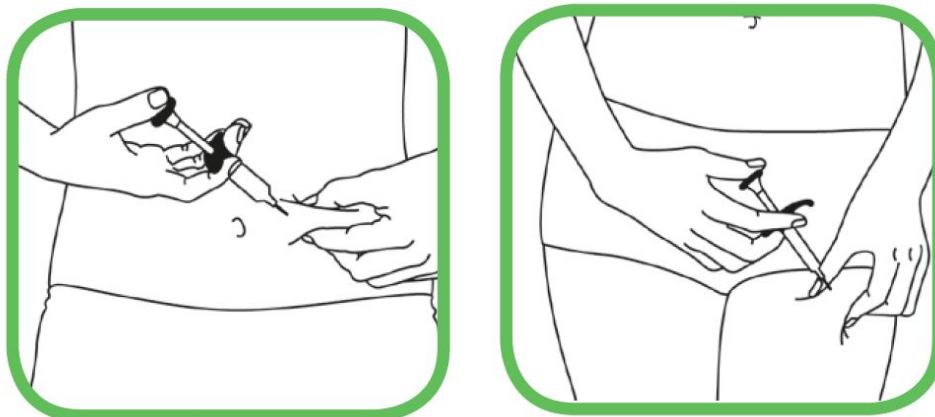
- Velg et sted på låret eller magen.



- Hver nye injeksjon bør settes på et annet sted enn det siste injeksjonsstedet.
  - Ikke sett injeksjonen i et område der huden er rød, har blåmerker eller er hard.
  - Tørk av injeksjonsstedet med den vedlagte alkoholservietten ved å bevege servietten i en sirkel fra innsiden og utover.
  - Ikke berør området igjen før du injiserer.

### 3. Sette injeksjonen

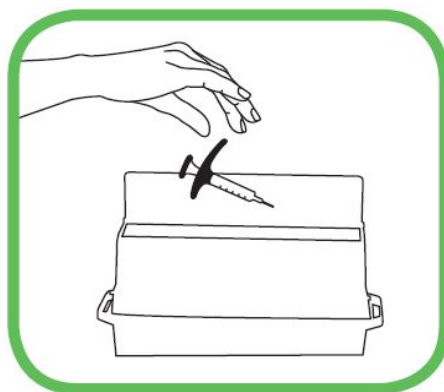
- Ikke rist sprøyten.
-  Sjekk legemidlet i sprøyten.
  - Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget, uklar eller hvis du ser partikler i den.
  - Det kan hende du ser luftbobler - dette er vanlig. Det er ikke skadelig å injisere oppløsning med luftbobler under huden.
- Fjern hetten fra kanylen ved å trekke den rett av. Vær forsiktig så du ikke berører kanylen eller lar kanylen berøre noe. Ikke bøy kanylen.
- Injiser innen 5 minutter etter at hetten er fjernet fra kanylen.
- Ta forsiktig tak i det rengjorte hudområdet med én hånd og hold fast.



- Hold sprøyten med en 45 graders vinkel på huden med den andre hånden.
- Sett kanylen helt inn i huden med en rask og kort bevegelse.
- Skyv stempelet for å injisere oppløsningen. Det kan ta opptil 10 sekunder å tømme sprøyten.
- Når sprøyten er tom skal kanylen fjernes forsiktig fra huden med samme vinkel som den ble satt inn.
- Slipp huden med den første hånden.
- Bruk et stykke gasbind og trykk på injeksjonsstedet i noen få sekunder:
  - Ikke gni injeksjonsstedet.
  - Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis det er nødvendig.

### 4. Etter bruk

- Du skal ikke bruke sprøyten om igjen eller sette hetten på kanylen.
- Etter injeksjonen skal de(n) brukte sprøyten(e) umiddelbart kastes i en spesialbeholder, som anvist av legen, sykepleieren eller apoteket.



- Oppbevar beholderen utilgjengelig for barn.
- Dersom legen har forskrevet to injeksjoner, start på nytt igjen fra trinn 2.



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Ferdigfylt sprøyte med kanyleskjold  
certolizumab pegol

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cimzia
3. Hvordan Cimzia vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cimzia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Cimzia og under behandlingen med Cimzia. Ha dette pasientkortet med deg.

#### 1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot

Cimzia inneholder virkestoffet certolizumab pegol, som er en del av et antistoff fra menneske. Antistoffer er proteiner som spesifikt gjenkjenner og binder seg til andre proteiner. Cimzia bindes til et spesielt protein som kalles tumornekrosefaktor-alfa (TNF $\alpha$ ). På denne måten blokkeres TNF $\alpha$  av Cimzia og dette demper betennelsessykdommer som revmatoid artritt, aksial spondylartritt, psoriasisartritt og psoriasis. Legemidler som bindes til TNF $\alpha$  kalles også TNF-blokkere.

Cimzia brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer hos voksne:

- **reumatoid artritt,**
- **aksial spondylartritt** (som omfatter Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom),
- **psoriasisartritt,**
- **plakkpsoriasis.**

#### Reumatoid artritt

Cimzia brukes til behandling av revmatoid artritt. Reumatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene. Dersom du har moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt kan det hende du først får andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene kan det hende du får Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å behandle sykdommen. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

Cimzia kan også brukes i kombinasjon med metotreksat til behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt som stadig blir verre, uten at du tidligere har brukt metotreksat eller andre legemidler.

Cimzia, som brukes sammen med metotreksat, brukes for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- bremse skaden på brusk og bein i leddene som forårsakes av sykdommen,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

## **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom**

Cimzia brukes til behandling av alvorlig, aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom. Disse sykdommene er betennelsessykdommer i ryggraden. Dersom du har en av disse sykdommene vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

## **Psoriasisartritt**

Cimzia brukes til behandling av aktiv psoriasisartritt. Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene, og forekommer vanligvis sammen med psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt vil du først få andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

## **Plakkpsoriasis**

Cimzia brukes til å behandle moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden og kan også påvirke hodebunnen og neglene.

Cimzia brukes til å redusere hudbetennelse og andre tegn og symptomer på sykdommen din.

## **2. Hva du må vite før du bruker Cimzia**

### **Bruk IKKE Cimzia**

- dersom du er **ALLERGISK** (overfølsom) overfor certolizumab pegol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig infeksjon, deriblant aktiv **TUBERKULOSE**.
- dersom du har moderat til alvorlig **HJERTESVIKT**. Si fra til legen hvis du har hatt eller har alvorlige problemer med hjertet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Si fra til legen før behandlingen med Cimzia starter dersom noe av følgende gjelder deg:

#### *Allergiske reaksjoner*

- Dersom du får **ALLERGISKE REAKSJONER** som tetthet i brystet, hvesing, svimmelhet, hevelser eller utslett, skal du slutte å bruke Cimzia og kontakte legen **UMIDDELBART**. Noen av disse reaksjonene kan oppstå etter at Cimzia er gitt for første gang.
- Dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot lateks.

#### *Infeksjoner*

- Dersom du har hatt **GJENTATTE eller OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER** eller andre tilstander som øker risikoen for infeksjoner (som behandling med immunhemmende midler, som er legemidler som kan nedsette evnen din til å bekjempe infeksjoner).
- Dersom du har en infeksjon eller utvikler symptomer som feber, sår, trøtthet eller tannproblemer. Du kan lettere få infeksjoner mens du får behandling med Cimzia, inkludert alvorlige infeksjoner eller, i sjeldne tilfeller, livstruende infeksjoner.
- Det er rapportert tilfeller av **TUBERKULOSE** hos pasienter som får behandling med Cimzia, og legen vil undersøke deg med tanke på tegn og symptomer på tuberkulose før behandling med Cimzia startes. Dette omfatter en grundig sykdomshistorie, røntgen av brystregionen og en tuberkulintest. Resultatet av disse testene bør registreres i pasientkortet ditt. Hvis du får diagnosen latent (eller hvilende) tuberkulose, må du kanskje få en passende behandling mot tuberkulose før du starter med Cimzia. I sjeldne tilfeller kan tuberkulose utvikles i løpet av behandlingen, selv om du har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Det er svært viktig

at du forteller det til legen hvis du noen gang har hatt tuberkulose, eller hvis du har hatt nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Dersom det oppstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, lett feber) eller en annen infeksjon under eller etter behandlingen med Cimzia, må du informere legen øyeblikkelig.

- Dersom det er en risiko for at du er bærer eller vet at du er bærer av eller har en aktiv **HEPATITT B-VIRUS**-infeksjon, kan Cimzia øke risikoen for oppblussing hos personer som er bærere av viruset. Dersom dette skjer bør du slutte å bruke Cimzia. Legen bør teste deg for hepatitt B-virus før du begynner å bruke Cimzia.

#### *Hjertesvikt*

- Dersom du har lett **HJERTESVIKT** og du får behandling med Cimzia, må tilstanden til hjertet følges tett av legen. Det er viktig at du forteller legen hvis du har hatt eller har alvorlige hjerteproblemer. Kontakt legen umiddelbart dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. kortpustethet eller hevelser i føttene). Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Kreft*

- Det er mindre vanlig, men tilfeller av spesielle former for **KREFT** er rapportert hos pasienter som får behandling med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha en høyere risiko enn gjennomsnittet for å få en form for kreft som rammer lymfesystemet, som kalles lymfom. Dersom du bruker Cimzia kan risikoen for å få lymfom og andre former for kreft øke. I tillegg er det sett mindre vanlige tilfeller av ikke-melanom hudkreft hos pasienter som bruker Cimzia. Si fra til legen dersom det oppstår nye hudforandringer under og etter behandling med Cimzia eller eksisterende hudforandringer endrer utseende.
- Det har vært tilfeller av kreft, deriblant uvanlige former for kreft, hos barn og tenåringer som bruker TNF-blokkere. Dette har noen ganger ført til dødsfall (se lenger ned, under "Barn og ungdom").

#### *Andre sykdommer*

- Pasienter som har KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) eller som er storrøykere kan ha økt risiko for å få kreft ved behandling med Cimzia. Dersom du har KOLS eller røyker mye, bør du diskutere med legen om behandling med en TNF-blokker egner seg for deg.
- Dersom du har en sykdom i nervesystemet, som f.eks. multippel sklerose (MS), vil legen avgjøre om du skal bruke Cimzia.
- Hos noen pasienter kan kroppen kanskje ikke klare å produsere nok blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner eller bidrar til å stoppe en blødning. Dersom du får feber som ikke går over, blåmerker eller lett får blødninger eller er svært blek, ta kontakt med legen umiddelbart. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.
- Det er mindre vanlig, men det kan oppstå symptomer på en sykdom som kalles lupus (f.eks. vedvarende utslett, feber, leddsmerter og trøtthet). Kontakt legen hvis du får disse symptomene. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Vaksinering*

- Rådfør deg med legen dersom du har fått eller skal få en vaksine. Det er noen (levende) vaksiner du ikke bør få mens du bruker Cimzia.
- Visse vaksiner kan forårsake infeksjoner. Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon i opptil ca. fem måneder etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia, slik at de kan avgjøre om barnet ditt bør vaksineres.

#### *Operasjoner og tanninngrep*

- Rådfør deg med legen dersom du skal gjennomgå en operasjon eller tanninngrep. Si fra til kirurgen eller tannlegen som utfører inngrepet at du får behandling med Cimzia ved å vise dem pasientkortet.

## **Barn og ungdom**

Bruk av Cimzia anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

## **Andre legemidler og Cimzia**

Du bør **IKKE** bruke Cimzia dersom du bruker følgende legemidler til behandling av revmatoid artritt:

- anakinra
- abatacept

Kontakt legen dersom du har spørsmål.

Cimzia kan tas sammen med:

- metotreksat
- kortikosteroider, eller
- smertestillende legemidler, inkludert ikke-steroid betennelsesdempende legemidler (også kalt NSAID).

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset erfaring med bruk av Cimzia hos gravide kvinner.

Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klart nødvendig. Hvis du er en kvinne i fertil alder, må du snakke med legen om bruk av sikker prevensjon under behandling med Cimzia. For kvinner som planlegger å bli gravide, kan prevensjon overveies i 5 måneder etter siste dose med Cimzia.

Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia før barnet får noen vaksiner (se avsnitt om vaksiner for mer informasjon).

Cimzia kan benyttes ved amming.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Cimzia kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet (omfatter også en følelse av at "det går rundt", uklart syn og trøtthet) kan forekomme mens du bruker Cimzia.

## **Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, det vil si det er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan Cimzia vil bli gitt**

Cimzia vil bli gitt til deg av lege eller sykepleier på sykehus.

### **Revmatoid artritt**

- Startdosen til voksne med revmatoid artritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Aksial spondylartritt**

- Startdosen til voksne med aksial spondylartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke (fra uke 6) eller 400 mg hver 4. uke (fra uke 8), som angitt av legen. Dersom du har fått Cimzia i minst ett år og du får effekt av legemidlet kan legen forskrive en lavere vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke.

### **Psoriasisartritt**

- Startdosen til voksne med psoriasisartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

- Startdosen til voksne med plakkpsoriasis er 400 mg annenhver uke gitt i uke 0, 2 og 4
- Dette etterfølges av en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke, eller 400 mg annenhver uke som forskrevet av legen.

### **Hvordan Cimzia gis**

Cimzia vil bli gitt til deg av en spesialist eller annet helsepersonell. Du vil få Cimzia som enten én (dose på 200 mg) eller to (dose på 400 mg) injeksjoner under huden (subkutant, forkortelse: s.c.). Injeksjonen settes vanligvis i låret eller magen. Du må imidlertid ikke injisere i et område der huden er rød, hard eller har blåmerker.

### **Dersom du får for mye av Cimzia**

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av lege eller sykepleier, og det er derfor usannsynlig at du får for mye. Ha alltid pasientkortet med deg.

### **Dersom du har glemt å ta Cimzia**

Dersom du glemmer eller ikke møter til en avtale der du skal få Cimzia, må du gjøre en ny avtale så snart som mulig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege **UMIDDELBART** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- kraftig utslett, elveblest eller andre tegn på en allergisk reaksjon (urtikaria)
- hevelser i ansiktet, hendene eller føttene (angioødem)
- problemer med å puste og svelge (disse symptomene kan ha flere årsaker)
- kortpustethet når du anstrenger deg eller ligger, eller hevelser i føttene (hjertesvikt)
- symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet (pancytopeni, anemi, lavt antall blodplater, lavt antall hvite blodceller)
- alvorlig hudutslett. Dette kan se ut som rødlige flekker som ligner små blinker eller sirkelformede flekker (ofte med blemmer i midten) på overkroppen, avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne, og kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lege **SÅ SNART SOM MULIG** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- tegn på infeksjon, som feber, sykdomsfølelse, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av å være svak eller trøtt
- hoste
- kribling

- nummenhet
- dobbeltsyn
- svekkelse i armer og bein
- klump eller sår som ikke vil gro

Symptomene som er beskrevet ovenfor kan skyldes noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor, og som er sett ved bruk av Cimzia:

**Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):**

- bakterieinfeksjoner uansett sted (samling av puss)
- virusinfeksjoner (inkludert forkjølelsessår, helvetesild og influensa)
- feber
- høyt blodtrykk
- utslett eller kløe
- hodepine (inkludert migrene)
- sanseforstyrrelser, som nummenhet, kribling, svie
- følelse av å være svak og generelt uvel
- smerter
- blodsykdommer
- leverproblemer
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- kvalme

**Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):**

- allergiske tilstander, inkludert allergisk betennelse i nesen og allergiske reaksjoner mot legemidlet (inkludert anafylaktisk sjokk)
- antistoffer mot normalt vev
- kreft i blod- og lymfesystemet, som f.eks. lymfom og leukemi
- kreftsvulster i faste organer
- hudkreft, endringer i huden som er forstadier til kreft
- godartede (ikke kreft) svulster og cyster (inkludert svulster i huden)
- hjerteproblemer, inkludert svekkelse i hjertemuskelen, hjertesvikt, hjerteinfarkt, ubehag eller trykk i brystet, unormal hjerterytme inkludert uregelmessige hjerteslag
- ødem (hevelser i ansiktet eller føttene)
- symptomer på lupus (en immunologisk bindevevssykdom) (leddsmerter, hudutslett, lysømfintlighet og feber)
- betennelse i blodårer
- sepsis (alvorlige infeksjoner som kan føre til organsvikt, sjokk eller dødsfall)
- tuberkuloseinfeksjon
- soppinfeksjoner (oppstår når evnen til å bekjempe infeksjoner svekkes)
- sykdommer og betennelse i luftveiene (inkludert astma, kortpustethet, hoste, tette bihuler, brysthinnebetennelse eller pusteproblemer)
- mageproblemer, inkludert ansamling av væske i bukhulen, sår (inkludert sår i munnen), hull i veggen i mage-tarmkanalen, oppblåsthet, betennelse, halsbrann, fordøyelsesproblemer, munntørrhet
- galleproblemer
- muskelproblemer, inkludert økning i muskelenzymer
- endret mengde av ulike salter i blodet
- endrede mengder av kolesterol og fett i blodet
- blodpropp i venene eller lungene
- blødning eller blåmerker
- endret antall blodceller, inkludert lavt antall røde blodceller (anemi), lavt antall blodplater, økt antall blodplater
- hovne lymfeknuter
- influensalignende symptomer, frysninger, endret temperaturfølsomhet, nattesvette, rødming

- angst og endringer i stemningsleie slik som depresjon, appetittforstyrrelser, vektendring
- øresus
- vertigo (svimmelhet)
- følelse av å besvime, inkludert tap av bevissthet
- nervesykdom i armer og bein, inkludert symptomer på nummenhet, kribling, svie, svimmelhet, skjelving
- hudsykdommer slik som nye utbrudd eller forverring av psoriasis, betennelse i huden (som f.eks. eksem), forstyrrelser i svettekjertlene, sår, lysømfintlighet, kviser (akne), håravfall, misfarging, oppflisede negler, tørr hud og skader
- nedsatt tilheling
- problemer med nyrer og urinveier, inkludert nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, urinforstyrrelser
- menstruasjonsforstyrrelser, inkludert manglende blødning eller kraftig eller uregelmessig blødning
- brystsykdommer
- betennelse i øye og øyelokk, synsforstyrrelser, problemer med tåreutskilling
- økning i enkelte blodverdier (økt alkalisk fosfatase)
- forlenget blodlevringstid påvist i tester

### **Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):**

- kreft i mage-tarmkanalen, melanom
- lungebetennelse (interstitiell lungesykdom, pneumonitt)
- slag, tetting av blodårer (arteriosklerose), dårlig blodsirkulasjon som gjør fingre og tær numne og bleke (Raynauds sykdom), flekkete, rødfiolett misfarging av huden, små blodårer nær hudoverflaten kan bli synlige
- betennelse i hjerteposen
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- økt mengde røde blodceller
- hvite blodceller med unormal form og oppbygging
- dannelse av stein i galleblæra
- nyreproblemer (inkludert nyrebetennelse)
- immunsykdommer slik som sarkoidose (utslett, leddsmerter, feber), serumsyke, betennelse i fettvev, angioødem (hevelser i leppene, ansiktet, svelget)
- forstyrrelser i skjoldkjertelen (struma, trøtthet, vekttap)
- økt mengde jern i kroppen
- økt mengde urinsyre i blodet
- selvmordsforsøk, nedsatt mental funksjon, delirium (sterk uro, forvirring, hallusinasjoner)
- betennelse i hørselsnerver, synsnerver eller nerver i ansiktet, svekket koordinasjon eller balanse
- økt bevegemønster i mage-tarmkanalen
- fistel (kanal fra ett organ til et annet) (lokalisert hvor som helst i kroppen)
- sykdommer i munnen som også omfatter smerte ved svelging
- hudavskalling, dannelse av blemmer, forstyrrelser i hårstruktur
- forstyrret seksualfunksjon
- krampeanfall
- forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (vises som et hudutslett sammen med muskelsvakheter)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige tegn som sykdomsfølelse, feber, hodepine og utslett)
- betent hudutslett (erythema multiforme)
- Lichenoide reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner)

### **Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon):**

- multippel sklerose (MS)\*
- Guillain-Barrés syndrom\*
- merkelcellekarsinom (en form for hudkreft)\*
- Kaposis sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.

\* Disse bivirkningene er forbundet med denne typen legemidler, men hyppigheten ved bruk av Cimzia er ikke kjent.

### Andre bivirkninger

Når Cimzia har vært brukt til å behandle andre sykdommer, har følgende mindre vanlige bivirkninger forekommet:

- innsnevring i mage-tarmkanalen (innsnevring i en del av fordøyelsessystemet).
- blokkering i mage-tarmkanalen (blokkering av fordøyelsessystemet).
- generell forverring av fysisk helsetilstand.
- spontanabort.
- azoospermi (fullstendig mangel på sædceller).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Cimzia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter ”Utløpsdato” og på sprøyten etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

De ferdigfylte sprøytene kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal de ferdigfylte sprøytene brukes eller kastes**.

Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Cimzia**

- Virkestoff er certolizumab pegol. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Andre innholdsstoffer er: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se ”Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid” i avsnitt 2).



### **Hvordan Cimzia ser ut og innholdet i pakningen**

Cimzia leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte som er klar til bruk. Oppløsningen er klar til halvgjennomsiktig, fargeløs til gul.

Én pakning med Cimzia inneholder:

- to ferdigfylte sprøyter med kanyleskjold, som inneholder oppløsning, og
- to alkoholservietter (for vasking av området som er valgt til injeksjon)

Pakning med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 alkoholservietter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

#### **Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 47 / 67 16 58 80

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**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**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**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

**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

**United Kingdom (Nortern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

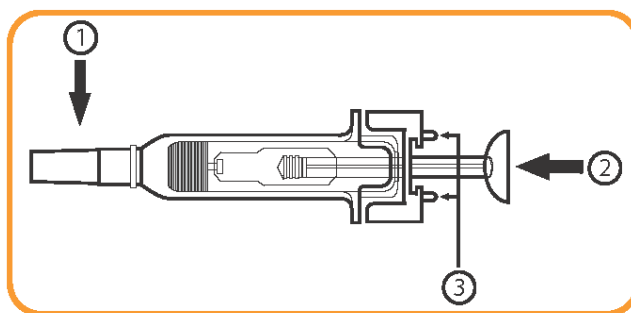
**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

**BRUKSANVISNING FOR INJEKSJON AV CIMZIA VED HJELP AV EN FERDIGFYLT SPRØYTE MED KANYLESKJOLD**

De følgende instruksjonene forklarer hvordan Cimzia injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn.

Denne injeksjonsvæsken skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

Figuren nedenfor viser den ferdigfylte sprøyten med kanyleskjold.



Figur 1

1: Kanylehette

2: Stempelhode

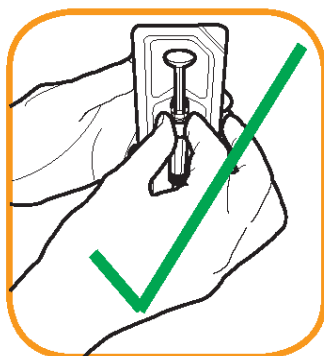
3: Klips for aktivering av kanyleskjoldet

Til hver injeksjon trenger du:

- 1 ferdigfylt sprøyte med kanyleskjold
- 1 alkoholserviett

### 1. Klargjøre

- Ta Cimzia-pakningen ut av kjøleskapet.
  - Skal ikke brukes dersom forseglingen mangler eller er brutt. Ta kontakt med apoteket.
- Ta ut følgende deler fra Cimzia-pakningen og legg dem på en ren, flat overflate:
  - Én eller to ferdigfylt(e) sprøyte(r), avhengig av dosen du har fått forskrevet
  - Én eller to alkoholserviett(er)
- Sjekk utløpsdatoen på pakningen og dosebrettet. Bruk ikke Cimzia etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter "Utløpsdato" og på dosebrettet etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- La den ferdigfylte sprøyten få romtemperatur. Dette tar 30 minutter. Dette bidrar til å minske ubehaget når du injiserer.
  - Ikke varm opp legemidlet - la det varmes opp av seg selv.
- Ta ut den ferdigfylte sprøyten fra dosebrettet ved å gripe tak i sprøytekroppen som vist i Figur 2. **IKKE berør klipsene som aktiverer kanyleskjoldet (merket med "3" i Figur 1) når sprøyten tas ut (som vist i Figur 3) for å unngå at kanylen dekkes av kanyleskjoldet for tidlig.**



Figur 2



Figur 3

- Ikke bruk sprøyten hvis den har falt ned etter at den er tatt ut av pakningen.
- Ikke ta av hetten før du er klar til å injisere.
- Vask hendene grundig.

## 2. Velge og forberede et injeksjonssted

- Velg et sted på låret eller magen.
- Hver nye injeksjon bør settes på et annet sted enn det siste injeksjonsstedet.
  - Ikke sett injeksjonen i et område der huden er rød, har blåmerker eller er hard.
  - Tørk av injeksjonsstedet med den vedlagte alkoholservietten ved å bevege servietten i en sirkel fra innsiden og utover.
  - Ikke berør dette området igjen før injeksjon.
  - Ikke injiser før huden har blitt tørr.

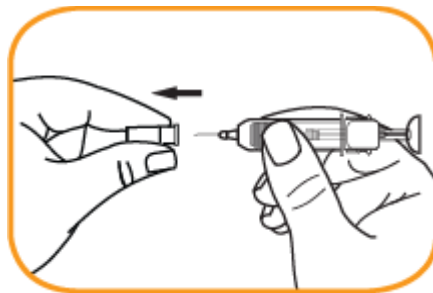
## 3. Sette injeksjonen

- Ikke rist sprøyten.

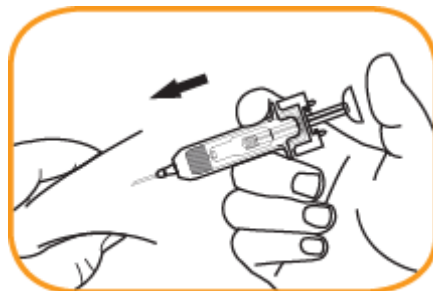


Sjekk legemidlet i sprøyten.

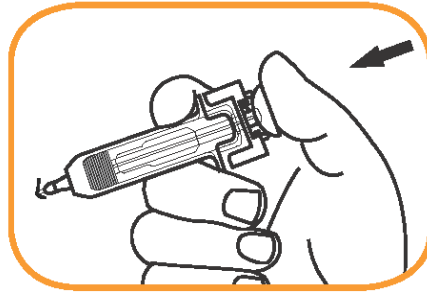
- Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget, uklar eller hvis du ser partikler i den.
- Det kan hende du ser luftbobler - dette er vanlig. Det er ikke skadelig å injisere oppløsning med luftbobler under huden.
- Fjern hetten fra kanylen ved å trekke den rett av. Vær forsiktig så du ikke berører kanylen eller lar kanylen berøre noe. **IKKE berør klipsene som aktiverer kanyleskjoldet (merket med "3" i Figur 1) når hetten fjernes, for å unngå at kanylen dekkes av kanyleskjoldet for tidlig.** Injiser innen 5 minutter etter at hetten er fjernet fra kanylen.



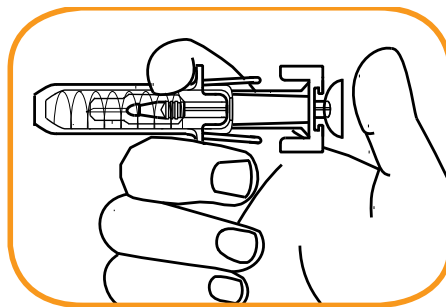
- Ta forsiktig tak i det rengjorte hudområdet med én hånd og hold fast.
- Hold sprøyten med en 45 graders vinkel på huden med den andre hånden.
- Sett kanylen helt inn i huden med en rask og kort bevegelse.



- Slipp huden med den første hånden.
- Skyv stempelhodet helt inn, til **hele dosen** er gitt og stempelhodet er mellom klipsene som aktiverer kanyleskjoldet. Det kan ta opptil 10 sekunder å tømme sprøyten.



- Når sprøyten er tom skal kanylen fjernes forsiktig fra huden med samme vinkel som den ble satt inn.
- Løft tommelen fra stempelhodet. Den tomme sprøyten og kanylen vil **automatisk flyttes tilbake inn i sylindere**n og låses på plass.
- Denne sikkerhetsanordningen vil ikke bli aktivert med mindre hele dosen er gitt.



- Bruk et stykke gasbind for å trykke på injeksjonsstedet i noen få sekunder.
  - Ikke gni injeksjonsstedet.
  - Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis det er nødvendig.

#### 4. Etter bruk

- Ikke bruk sprøyten om igjen.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Dersom legen har forskrevet to injeksjoner, start på nytt igjen fra trinn 2.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn certolizumab pegol

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cimzia
3. Hvordan du bruker Cimzia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cimzia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Cimzia og under behandlingen med Cimzia. Ha dette pasientkortet med deg.

#### **1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot**

Cimzia inneholder virkestoffet certolizumab pegol, som er en del av et antistoff fra menneske. Antistoffer er proteiner som spesifikt gjenkjenner og binder seg til andre proteiner. Cimzia bindes til et spesielt protein som kalles tumornekrosefaktor-alfa (TNF $\alpha$ ). På denne måten blokkeres TNF $\alpha$  av Cimzia og dette demper betennelsessykdommer som revmatoid artritt, aksial spondylartritt, psoriasisartritt og psoriasis. Legemidler som bindes til TNF $\alpha$  kalles også TNF-blokkere.

Cimzia brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer hos voksne:

- **revmatoid artritt,**
- **aksial spondylartritt** (som omfatter Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom),
- **psoriasisartritt,**
- **plakkpsoriasis.**

#### **Revmatoid artritt**

Cimzia brukes til behandling av revmatoid artritt. Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene. Dersom du har moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt kan det hende du først får andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene kan det hende du får Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å behandle sykdommen. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

Cimzia kan også brukes i kombinasjon med metotreksat til behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt som stadig blir verre, uten at du tidligere har brukt metotreksat eller andre legemidler.

Cimzia, som brukes sammen med metotreksat, brukes for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- bremse skaden på brusk og bein i leddene som forårsakes av sykdommen,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

## **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom**

Cimzia brukes til behandling av alvorlig, aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom. Disse sykdommene er betennelsessykdommer i ryggraden. Dersom du har en av disse sykdommene vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

### **Psoriasisartritt**

Cimzia brukes til behandling av aktiv psoriasisartritt. Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene, og forekommer vanligvis sammen med psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt vil du først få andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

Cimzia brukes til å behandle moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden og kan også påvirke hodebunnen og neglene.

Cimzia brukes til å redusere hudbetennelse og andre tegn og symptomer på sykdommen din.

## **2. Hva du må vite før du bruker Cimzia**

### **Bruk IKKE Cimzia**

- dersom du er **ALLERGISK** (overfølsom) overfor certolizumab pegol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig infeksjon, deriblant aktiv **TUBERKULOSE**.
- dersom du har moderat til alvorlig **HJERTESVIKT**. Si fra til legen hvis du har hatt eller har alvorlige problemer med hjertet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Si fra til legen før behandlingen med Cimzia starter dersom noe av følgende gjelder deg:

#### *Allergiske reaksjoner*

- Dersom du får **ALLERGISKE REAKSJONER** som tetthet i brystet, hvesing, svimmelhet, hevelser eller utslett, skal du slutte å bruke Cimzia og kontakte legen **UMIDDELBART**. Noen av disse reaksjonene kan oppstå etter at Cimzia er gitt for første gang.
- Dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot lateks.

#### *Infeksjoner*

- Dersom du har hatt **GJENTATTE eller OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER** eller andre tilstander som øker risikoen for infeksjoner (som behandling med immunhemmende midler, som er legemidler som kan nedsette evnen din til å bekjempe infeksjoner).
- Dersom du har en infeksjon eller utvikler symptomer som feber, sår, trøtthet eller tannproblemer. Du kan lettere få infeksjoner mens du får behandling med Cimzia, inkludert alvorlige infeksjoner eller, i sjeldne tilfeller, livstruende infeksjoner.
- Det er rapportert tilfeller av **TUBERKULOSE** hos pasienter som får behandling med Cimzia, og legen vil undersøke deg med tanke på tegn og symptomer på tuberkulose før behandling med Cimzia startes. Dette omfatter en grundig sykdomshistorie, røntgen av brystregionen og en tuberkulintest. Resultatet av disse testene bør registreres i pasientkortet ditt. Hvis du får diagnosen latent (eller hvilende) tuberkulose, må du kanskje få en passende behandling mot tuberkulose før du starter med Cimzia. I sjeldne tilfeller kan tuberkulose utvikles i løpet av behandlingen, selv om du har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Det er svært viktig at du forteller det til legen hvis du noen gang har hatt tuberkulose, eller hvis du har hatt nær

kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Dersom det oppstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, lett feber) eller en annen infeksjon under eller etter behandlingen med Cimzia, må du informere legen øyeblikkelig.

- Dersom det er en risiko for at du er bærer eller vet at du er bærer av eller har en aktiv **HEPATITT B-VIRUS**-infeksjon, kan Cimzia øke risikoen for oppblussing hos personer som er bærere av viruset. Dersom dette skjer bør du slutte å bruke Cimzia. Legen bør teste deg for hepatitt B-virus før du begynner å bruke Cimzia.

#### *Hjertesvikt*

- Dersom du har lett **HJERTESVIKT** og du får behandling med Cimzia, må tilstanden til hjertet følges tett av legen. Det er viktig at du forteller legen hvis du har hatt eller har alvorlige hjerteproblemer. Kontakt legen umiddelbart dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. kortpustethet eller hevelser i føttene). Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Kreft*

- Det er mindre vanlig, men tilfeller av spesielle former for **KREFT** er rapportert hos pasienter som får behandling med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha en høyere risiko enn gjennomsnittet for å få en form for kreft som rammer lymfesystemet, som kalles lymfom. Dersom du bruker Cimzia kan risikoen for å få lymfom og andre former for kreft øke. I tillegg er det sett mindre vanlige tilfeller av ikke-melanom hudkreft hos pasienter som bruker Cimzia. Si fra til legen dersom det oppstår nye hudforandringer under og etter behandling med Cimzia eller eksisterende hudforandringer endrer utseende.
- Det har vært tilfeller av kreft, deriblant uvanlige former for kreft, hos barn og tenåringer som bruker TNF-blokkere. Dette har noen ganger ført til dødsfall (se lenger ned, under "Barn og ungdom").

#### *Andre sykdommer*

- Pasienter som har KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) eller som er storrøykere kan ha økt risiko for å få kreft ved behandling med Cimzia. Dersom du har KOLS eller røyker mye, bør du diskutere med legen om behandling med en TNF-blokker egner seg for deg.
- Dersom du har en sykdom i nervesystemet, som f.eks. multipl sklerose (MS), vil legen avgjøre om du skal bruke Cimzia.
- Hos noen pasienter kan kroppen kanskje ikke klare å produsere nok blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner eller bidrar til å stoppe en blødning. Dersom du får feber som ikke går over, blåmerker eller lett får blødninger eller er svært blek, ta kontakt med legen umiddelbart. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.
- Det er mindre vanlig, men det kan oppstå symptomer på en sykdom som kalles lupus (f.eks. vedvarende utslett, feber, leddsmerter og trøtthet). Kontakt legen hvis du får disse symptomene. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Vaksinering*

- Rådfør deg med legen dersom du har fått eller skal få en vaksine. Det er noen (levende) vaksiner du ikke bør få mens du bruker Cimzia.
- Visse vaksiner kan forårsake infeksjoner. Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon i opptil ca. fem måneder etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia, slik at de kan avgjøre om barnet ditt bør vaksineres.

#### *Operasjoner og tanninngrep*

- Rådfør deg med legen dersom du skal gjennomgå en operasjon eller tanninngrep. Si fra til kirurgen eller tannlegen som utfører inngrepet at du får behandling med Cimzia ved å vise dem pasientkortet.



## **Barn og ungdom**

Bruk av Cimzia anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

## **Andre legemidler og Cimzia**

Du bør **IKKE** bruke Cimzia dersom du bruker følgende legemidler til behandling av revmatoid artritt:

- anakinra
- abatacept

Kontakt legen dersom du har spørsmål.

Cimzia kan tas sammen med:

- metotreksat
- kortikosteroider, eller
- smertestillende legemidler, inkludert ikke-steroid betennelsesdempende legemidler (også kalt NSAID).

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset erfaring med bruk av Cimzia hos gravide kvinner.

Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klart nødvendig. Hvis du er en kvinne i fertil alder, må du snakke med legen om bruk av sikker prevensjon under behandling med Cimzia. For kvinner som planlegger å bli gravide, kan prevensjon overveies i 5 måneder etter siste dose med Cimzia.

Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia før barnet får noen vaksiner (se avsnitt om vaksiner for mer informasjon).

Cimzia kan benyttes ved amming.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Cimzia kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet (omfatter også en følelse av at "det går rundt", uklart syn og trøtthet) kan forekomme mens du bruker Cimzia.

## **Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Cimzia**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Revmatoid artritt**

- Startdosen til voksne med revmatoid artritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Aksial spondylartritt**

- Startdosen til voksne med aksial spondylartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke (fra uke 6) eller 400 mg hver 4. uke (fra uke 8), som angitt av legen. Dersom du har fått Cimzia i minst ett år og du får effekt av legemidlet kan legen forskrive en lavere vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke.

### **Psoriasisartritt**

- Startdosen til voksne med psoriasisartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

- Startdosen til voksne med plakkpsoriasis er 400 mg annenhver uke gitt i uke 0, 2 og 4
- Dette etterfølges av en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke, eller 400 mg annenhver uke som forskrevet av legen.

### **Hvordan Cimzia gis**

Cimzia vil vanligvis bli gitt til deg av en spesialist eller annet helsepersonell. Du vil få Cimzia som enten én (dose på 200 mg) eller to (dose på 400 mg) injeksjoner under huden (subkutant, forkortelse: s.c.). Injeksjonen settes vanligvis i låret eller magen. Ikke injiser på et område hvor huden er rød, har blåmerke eller er hard.

### **Bruksanvisning for hvordan du injiserer Cimzia selv**

Etter passende opplæring, vil legen kunne gi deg lov til å injisere Cimzia selv. Les bruksanvisningen i slutten av dette pakningsvedlegget for hvordan Cimzia skal injiseres.

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv, bør du følges opp av legen før du fortsetter å injisere selv:

- etter 12 uker hvis du har revmatoid artritt, aksial spondylartritt eller psoriasisartritt, eller
- etter 16 uker hvis du har plakkpsoriasis

Dette gjøres for at legen skal kunne bestemme om Cimzia virker eller om en annen behandling må vurderes.

### **Dersom du tar for mye av Cimzia**

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv og du ved en feil har injisert Cimzia oftere enn forskrevet, skal du kontakte legen. Ta alltid pasientkortet og ytterkartongen fra Cimzia-pakningen med deg, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Cimzia**

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv og du glemmer å sette en injeksjon, bør du sette den neste dosen med Cimzia så snart du husker det. Rådfør deg deretter med legen og injiser de neste dosene slik du får beskjed om.

### **Dersom du avbryter behandling med Cimzia**

Ikke stopp behandlingen med Cimzia uten at du har diskutert dette med legen først. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege **UMIDDELBART** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- kraftig utslett, elveblest eller andre tegn på en allergisk reaksjon (urtikaria)
- hevelser i ansiktet, hendene eller føttene (angioødem)
- problemer med å puste og svelge (disse symptomene kan ha flere årsaker)
- kortpustethet når du anstrenger deg eller ligger, eller hevelser i føttene (hjertesvikt)
- symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet (pancytopeni, anemi, lavt antall blodplater, lavt antall hvite blodceller)
- alvorlig hudutslett. Dette kan se ut som rødlige flekker som ligner små blinker eller sirkelformede flekker (ofte med blemmer i midten) på overkroppen, avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne, og kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lege **SÅ SNART SOM MULIG** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- tegn på infeksjon, som feber, sykdomsfølelse, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av å være svak eller trøtt
- hoste
- kribling
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svekkelse i armer og bein
- klump eller sår som ikke vil gro

Symptomene som er beskrevet ovenfor kan skyldes noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor, og som er sett ved bruk av Cimzia:

**Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):**

- bakterieinfeksjoner uansett sted (samling av puss)
- virusinfeksjoner (inkludert forkjølelsessår, helvetesild og influensa)
- feber
- høyt blodtrykk
- utslett eller kløe
- hodepine (inkludert migrene)
- sanseforstyrrelser, som nummenhet, kribling, svie
- følelse av å være svak og generelt uvel
- smerter
- blodsykdommer
- leverproblemer
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- kvalme

**Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):**

- allergiske tilstander, inkludert allergisk betennelse i nesen og allergiske reaksjoner mot legemidlet (inkludert anafylaktisk sjokk)
- antistoffer mot normalt vev
- kreft i blod- og lymfesystemet, som f.eks. lymfom og leukemi
- kreftsvulster i faste organer
- hudkreft, endringer i huden som er forstadier til kreft
- godartede (ikke kreft) svulster og cyster (inkludert svulster i huden)
- hjerteproblemer, inkludert svekkelse i hjertemuskelen, hjertesvikt, hjerteinfarkt, ubehag eller trykk i brystet, unormal hjerterytme inkludert uregelmessige hjerteslag
- ødem (hevelser i ansiktet eller føttene)
- symptomer på lupus (en immunologisk bindevevssykdom) (leddsmerter, hudutslett, lysømfintlighet og feber)
- betennelse i blodårer
- sepsis (alvorlige infeksjoner som kan føre til organsvikt, sjokk eller dødsfall)

- tuberkuloseinfeksjon
- soppinfeksjoner (oppstår når evnen til å bekjempe infeksjoner svekkes)
- sykdommer og betennelse i luftveiene (inkludert astma, kortpustethet, hoste, tette bihuler, brysthinnebetennelse eller pusteproblemer)
- mageproblemer, inkludert ansamling av væske i bukhulen, sår (inkludert sår i munnen), hull i veggen i mage-tarmkanalen, oppblåsthet, betennelse, halsbrann, fordøyelsesproblemer, munntørrhet
- galleproblemer
- muskelproblemer, inkludert økning i muskelenzymer
- endret mengde av ulike salter i blodet
- endrede mengder av kolesterol og fett i blodet
- blodpropp i venene eller lungene
- blødning eller blåmerker
- endret antall blodceller, inkludert lavt antall røde blodceller (anemi), lavt antall blodplater, økt antall blodplater
- hovne lymfeknuter
- influensalignende symptomer, frysninger, endret temperaturfølsomhet, nattesvette, rødming
- angst og endringer i stemningsleie slik som depresjon, appetittforstyrrelser, vektendring
- øresus
- vertigo (svimmelhet)
- følelse av å besvime, inkludert tap av bevissthet
- nervesykdom i armer og bein, inkludert symptomer på nummenhet, kribling, svie, svimmelhet, skjelving
- hudsykdommer slik som nye utbrudd eller forverring av psoriasis, betennelse i huden (som f.eks. eksem), forstyrrelser i svettekjertlene, sår, lysømfintlighet, kviser (akne), håravfall, misfarging, oppflisete negler, tørr hud og skader
- nedsatt tilheling
- problemer med nyrer og urinveier, inkludert nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, urinforstyrrelser
- menstruasjonsforstyrrelser, inkludert manglende blødning eller kraftig eller uregelmessig blødning
- brystsykdommer
- betennelse i øye og øyelokk, synsforstyrrelser, problemer med tåreutskilling
- økning i enkelte blodverdier (økt alkalisk fosfatase i blodet)
- forlenget blodlevringstid påvist i tester

**Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):**

- kreft i mage-tarmkanalen, melanom
- lungebetennelse (interstitiell lungesykdom, pneumonitt)
- slag, tetting av blodårer (arteriosklerose), dårlig blodsirkulasjon som gjør fingre og tær numne og bleke (Raynauds sykdom), flekkete, rødfiolett misfarging av huden, små blodårer nær hudoverflaten kan bli synlige
- betennelse i hjerteposen
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- økt mengde røde blodceller
- hvite blodceller med unormal form og oppbygging
- dannelse av stein i galleblæra
- nyreproblemer (inkludert nyrebetennelse)
- immunsykdommer slik som sarkoidose (utslett, leddsmerter, feber), serumsyke, betennelse i fettvev, angioødem (hevelser i leppene, ansiktet, svelget)
- forstyrrelser i skjoldkjertelen (struma, trøtthet, vekttap)
- økt mengde jern i kroppen
- økt mengde urinsyre i blodet
- selvmordsforsøk, nedsatt mental funksjon, delirium (sterk uro, forvirring, hallusinasjoner)

- betennelse i hørselsnerver, synsnerver eller nerver i ansiktet, svekket koordinasjon eller balanse
- økt bevegelingsmønster i mage-tarmkanalen
- fistel (kanal fra ett organ til et annet) (lokalisert hvor som helst i kroppen)
- sykdommer i munnen som også omfatter smerte ved svelging
- hudavskalling, dannelse av blemmer, forstyrrelser i hårstruktur
- forstyrret seksualfunksjon
- krampeanfoll
- forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (vises som et hudutslett sammen med muskelsvakhett)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige tegn som sykdomsfølelse, feber, hodepine og utslett)
- betent hudutslett (erythema multiforme)
- Lichenoide reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner)

#### **Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon):**

- multippel sklerose (MS)\*
- Guillain-Barrés syndrom\*
- merkelcellekarsinom (en form for hudkreft)\*
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.

\* Disse bivirkningene er forbundet med denne typen legemidler, men hyppigheten ved bruk av Cimzia er ikke kjent.

#### Andre bivirkninger

Når Cimzia har vært brukt til å behandle andre sykdommer, har følgende mindre vanlige bivirkninger forekommet:

- innsnevring i mage-tarmkanalen (innsnevring i en del av fordøyelsessystemet).
- blokkering i mage-tarmkanalen (blokkering av fordøyelsessystemet).
- generell forverring av fysisk helsetilstand.
- spontanabort.
- azoospermi (fullstendig mangel på sædceller).

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Cimzia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter "Utløpsdato" og på pennen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte pennen kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal den ferdigfylte pennen brukes eller kastes.**

Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Cimzia

- Virkestoff er certolizumab pegol. Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Andre innholdsstoffer er: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se "Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid" i avsnitt 2).

### Hvordan Cimzia ser ut og innholdet i pakningen

Cimzia leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (AutoClicks) som er klar til bruk. Oppløsningen er klar til halvgjennomsiktig, fargeløs til gul.

Én pakning med Cimzia inneholder:

- to AutoClicks ferdigfylte penner med oppløsning og
- to alkoholservietter (for vasking av området som er valgt til injeksjon)

Det finnes en pakning med 2 ferdigfylte penner og 2 alkoholservietter, en multipakning med 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte penner og 6 (3 pakninger med 2) alkoholservietter og en multipakning med 10 (5 pakninger med 2) ferdigfylte penner og 10 (5 pakninger med 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være i handelen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### 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

#### 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

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**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

**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 58 80

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

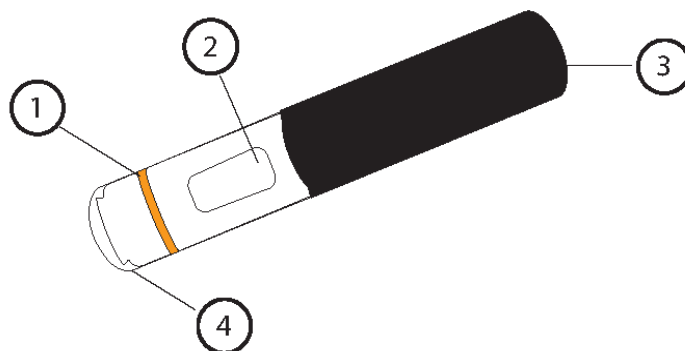
**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## BRUKSANVISNING FOR INJEKSJON AV CIMZIA VED HJELP AV FERDIGFYLT PENN

Etter tilstrekkelig opplæring kan du sette injeksjonen selv eller den kan gis av en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn. De følgende instruksjonene forklarer hvordan du bruker den ferdigfylte pennen (AutoClicks) for å injisere Cimzia. Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn. Du vil få instruksjon av lege eller helsepersonell om teknikken for selvinjeksjon. Ikke prøv å injisere selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal tilberede og sette injeksjonen.

En figur av AutoClicks ferdigfylt penn er vist nedenfor.



- 1: Oransje stripe
- 2: Inspeksjonsvindu
- 3: Svart håndtak
- 4: Gjennomsiktig hette

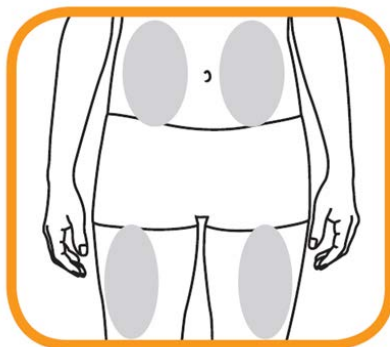
### 1. Klargjøre

- Ta Cimzia-pakningen ut av kjøleskapet.
  - Skal ikke brukes dersom forseglingen mangler eller er brutt. Ta kontakt med apoteket.
- Ta ut følgende deler fra Cimzia-pakningen og legg dem på en ren, flat overflate:
  - Én eller to AutoClicks ferdigfylt(e) penn(er), avhengig av dosen du har fått forskrevet
  - Én eller to alkoholserviett(er)
- Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte pennen og pakningen. Bruk ikke Cimzia etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter ”Utløpsdato” og på den ferdigfylte pennen etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- La AutoClicks ferdigfylt(e) penn(er) få romtemperatur. Dette tar 30 til 45 minutter. Dette bidrar til å minske ubehaget når du injiserer.
  - Ikke varm opp legemidlet - la det varmes opp av seg selv.
  - Ikke ta av hetten før du er klar til å injisere.
- Vask hendene grundig.



## 2. Velge og forberede et injeksjonssted

- Velg et sted på låret eller magen.



- Hver nye injeksjon bør settes på et annet sted enn det siste injeksjonsstedet.
  - Ikke sett injeksjonen i et område der huden er rød, har blåmerker eller er hard.
  - Tørk av injeksjonsstedet med den vedlagte alkoholservietten ved å bevege servietten i en sirkel fra innsiden og utover.
  - Ikke berør området igjen før du injiserer.

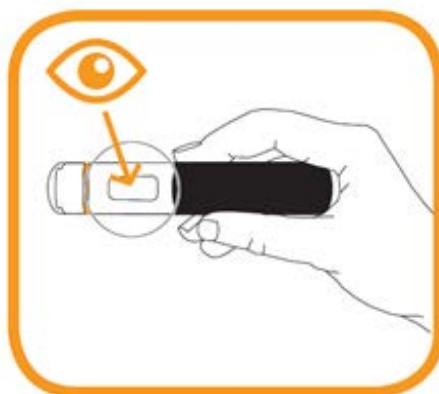
## 3. Sette injeksjonen

- AutoClicks ferdigfylt penn er utformet for å fungere nøyaktig og sikkert. Hvis noen av de følgende trinnene likevel skulle gå galt og/eller du er usikker på injeksjonsprosessen, kontakt lege eller apotek.
- Ikke rist den ferdigfylte pennen.

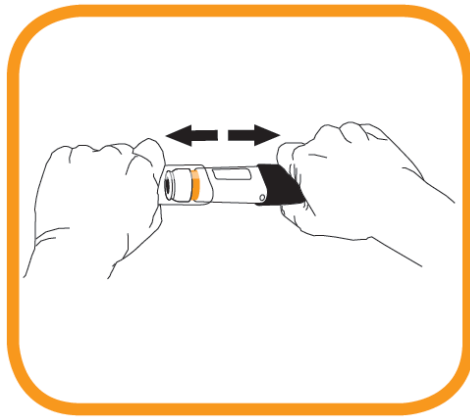


Sjekk legemidlet gjennom inspeksjonsvinduet.

- Den ferdigfylte pennen skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget, uklar eller hvis du ser partikler i den.
- Det kan hende du ser luftbobler. Dette er vanlig. Det er ikke skadelig å injisere oppløsning med luftbobler under huden.



- Hold den ferdigfylte pennen godt fast med én hånd rundt det svarte håndtaket.
- Ta tak i den gjennomsiktige hetten med den andre hånden og trekk den rett av. Ikke vri hetten når du tar den av, fordi dette kan føre til at mekanismen inne i pennen setter seg fast).



- Sett injeksjonen innen 5 minutter etter at du har tatt av hetten. **Ikke sett hetten på igjen.**
- Selv om den ikke er synlig, er kanylespissen nå ubeskyttet. Ikke prøv å berøre kanylen fordi dette kan aktivere den ferdigfylte pennen. Hold den ferdigfylte pennen vinkelrett (90 graders vinkel) på huden som nettopp er rengjort (“injeksjonsstedet”).



- Trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot huden. Injeksjonen starter når du hører et første “klikk” og den oransje stripen nederst på den ferdigfylte pennen forsvinner.



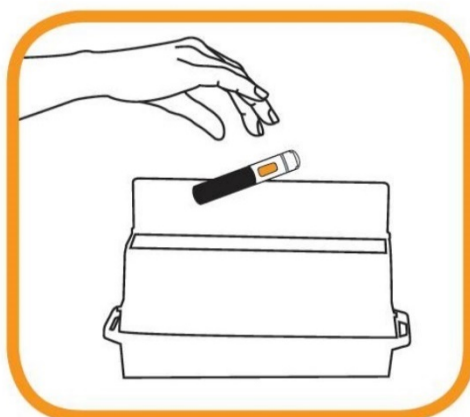
- Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden til du hører et nytt “klikk” og inspeksjonsvinduet blir oransje. Dette kan ta opptil 15 sekunder. Injeksjonen er nå fullført. Dersom du er usikker på injeksjonsprosessen, kontakt lege eller apotek. Ikke prøv å gjenta injeksjonsprosessen uten at du har snakket med lege eller apotek.



- Kanylen vil automatisk trekkes tilbake inn i den tomme pennen. Ikke prøv å berøre kanylen.
- Du kan nå fjerne den brukte pennen ved å løfte den forsiktig rett opp fra huden.
- Bruk et stykke gasbind og trykk på injeksjonsstedet i noen få sekunder:
  - Ikke gni injeksjonsstedet.
  - Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis det er nødvendig.

#### 4. Etter bruk

- Ikke bruk pennen om igjen. Det er ikke nødvendig å sette hetten på igjen.
- Etter injeksjonen skal de(n) brukte pennen(e) umiddelbart kastes i en spesialbeholder, som anvist av legen, sykepleieren eller apoteket.



- Oppbevar beholderen utilgjengelig for barn.
- Dersom legen har forskrevet to injeksjoner, start på nytt igjen fra trinn 2.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Cimzia 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser certolizumab pegol

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cimzia
3. Hvordan du bruker Cimzia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cimzia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Cimzia og under behandlingen med Cimzia. Ha dette pasientkortet med deg.

#### **1. Hva Cimzia er og hva det brukes mot**

Cimzia inneholder virkestoffet certolizumab pegol, som er en del av et antistoff fra menneske. Antistoffer er proteiner som spesifikt gjenkjenner og binder seg til andre proteiner. Cimzia bindes til et spesielt protein som kalles tumornekrosefaktor-alfa (TNF $\alpha$ ). På denne måten blokkeres TNF $\alpha$  av Cimzia og dette demper betennelsessykdommer som revmatoid artritt, aksial spondylartritt, psoriasisartritt og psoriasis. Legemidler som bindes til TNF $\alpha$  kalles også TNF-blokkere.

Cimzia brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer hos voksne:

- **revmatoid artritt,**
- **aksial spondylartritt** (som omfatter Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom),
- **psoriasisartritt,**
- **plakkpsoriasis.**

#### **Revmatoid artritt**

Cimzia brukes til behandling av revmatoid artritt. Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene. Dersom du har moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt kan det hende du først får andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene kan det hende du får Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å behandle sykdommen. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

Cimzia kan også brukes i kombinasjon med metotreksat til behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt som stadig blir verre, uten at du tidligere har brukt metotreksat eller andre legemidler.

Cimzia, som brukes sammen med metotreksat, brukes for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- bremse skaden på brusk og bein i leddene som forårsakes av sykdommen,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

## **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom**

Cimzia brukes til behandling av alvorlig, aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten røntgenbevis for Bekhterevs sykdom. Disse sykdommene er betennelsessykdommer i ryggraden. Dersom du har en av disse sykdommene vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

### **Psoriasisartritt**

Cimzia brukes til behandling av aktiv psoriasisartritt. Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene, og forekommer vanligvis sammen med psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt vil du først få andre legemidler, vanligvis metotreksat. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene vil du få Cimzia i kombinasjon med metotreksat for å:

- dempe tegn og symptomer på sykdommen din,
- forbedre den fysiske funksjonen din og evnen til å gjennomføre daglige gjøremål.

Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke egner seg, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

Cimzia brukes til å behandle moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden og kan også påvirke hodebunnen og neglene.

Cimzia brukes til å redusere hudbetennelse og andre tegn og symptomer på sykdommen din.

## **2. Hva du må vite før du bruker Cimzia**

### **Bruk IKKE Cimzia**

- dersom du er **ALLERGISK** (overfølsom) overfor certolizumab pegol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig infeksjon, deriblant aktiv **TUBERKULOSE**.
- dersom du har moderat til alvorlig **HJERTESVIKT**. Si fra til legen hvis du har hatt eller har alvorlige problemer med hjertet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Cimzia dersom noe av følgende gjelder deg:

#### *Allergiske reaksjoner*

- Dersom du får **ALLERGISKE REAKSJONER** som tetthet i brystet, hvesing, svimmelhet, hevelser eller utslett, skal du slutte å bruke Cimzia og kontakte legen **UMIDDELBART**. Noen av disse reaksjonene kan oppstå etter at Cimzia er gitt for første gang.
- Dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot lateks.

#### *Infeksjoner*

- Dersom du har hatt **GJENTATTE eller OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER** eller andre tilstander som øker risikoen for infeksjoner (som behandling med immunhemmende midler, som er legemidler som kan nedsette evnen din til å bekjempe infeksjoner).
- Dersom du har en infeksjon eller utvikler symptomer som feber, sår, trøtthet eller tannproblemer. Du kan lettere få infeksjoner mens du får behandling med Cimzia, inkludert alvorlige infeksjoner eller, i sjeldne tilfeller, livstruende infeksjoner.
- Det er rapportert tilfeller av **TUBERKULOSE** hos pasienter som får behandling med Cimzia, og legen vil undersøke deg med tanke på tegn og symptomer på tuberkulose før behandling med Cimzia startes. Dette omfatter en grundig sykdomshistorie, røntgen av brystregionen og en tuberkulintest. Resultatet av disse testene bør registreres i pasientkortet ditt. Hvis du får diagnosen latent (eller hvilende) tuberkulose, må du kanskje få en passende behandling mot tuberkulose før du starter med Cimzia. I sjeldne tilfeller kan tuberkulose utvikles i løpet av behandlingen, selv om du har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Det er svært viktig

at du forteller det til legen hvis du noen gang har hatt tuberkulose, eller hvis du har hatt nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Dersom det oppstår symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, lett feber) eller en annen infeksjon under eller etter behandlingen med Cimzia, må du informere legen øyeblikkelig.

- Dersom det er en risiko for at du er bærer eller vet at du er bærer av eller har en aktiv **HEPATITT B-VIRUS**-infeksjon, kan Cimzia øke risikoen for oppblussing hos personer som er bærere av viruset. Dersom dette skjer bør du slutte å bruke Cimzia. Legen bør teste deg for hepatitt B-virus før du begynner å bruke Cimzia.

#### *Hjertesvikt*

- Dersom du har lett **HJERTESVIKT** og du får behandling med Cimzia, må tilstanden til hjertet følges tett av legen. Det er viktig at du forteller legen hvis du har hatt eller har alvorlige hjerteproblemer. Kontakt legen umiddelbart dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. kortpustethet eller hevelser i føttene). Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Kreft*

- Det er mindre vanlig, men tilfeller av spesielle former for **KREFT** er rapportert hos pasienter som får behandling med Cimzia eller andre TNF-blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha en høyere risiko enn gjennomsnittet for å få en form for kreft som rammer lymfesystemet, som kalles lymfom. Dersom du bruker Cimzia kan risikoen for å få lymfom og andre former for kreft øke. I tillegg er det sett mindre vanlige tilfeller av ikke-melanom hudkreft hos pasienter som bruker Cimzia. Si fra til legen dersom det oppstår nye hudforandringer under og etter behandling med Cimzia eller eksisterende hudforandringer endrer utseende.
- Det har vært tilfeller av kreft, deriblant uvanlige former for kreft, hos barn og tenåringer som bruker TNF-blokkere. Dette har noen ganger ført til dødsfall (se lenger ned, under "Barn og ungdom").

#### *Andre sykdommer*

- Pasienter som har KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) eller som er storrøykere kan ha økt risiko for å få kreft ved behandling med Cimzia. Dersom du har KOLS eller røyker mye, bør du diskutere med legen om behandling med en TNF-blokker egner seg for deg.
- Dersom du har en sykdom i nervesystemet, som f.eks. multippel sklerose (MS), vil legen avgjøre om du skal bruke Cimzia.
- Hos noen pasienter kan kroppen kanskje ikke klare å produsere nok blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner eller bidrar til å stoppe en blødning. Dersom du får feber som ikke går over, blåmerker eller lett får blødninger eller er svært blek, ta kontakt med legen umiddelbart. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.
- Det er mindre vanlig, men det kan oppstå symptomer på en sykdom som kalles lupus (f.eks. vedvarende utslett, feber, leddsmerter og trøtthet). Kontakt legen hvis du får disse symptomene. Legen kan bestemme at behandlingen med Cimzia skal stoppes.

#### *Vaksinering*

- Rådfør deg med legen dersom du har fått eller skal få en vaksine. Det er noen (levende) vaksiner du ikke bør få mens du bruker Cimzia.
- Visse vaksiner kan forårsake infeksjoner. Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon i opptil ca. fem måneder etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia, slik at de kan avgjøre om barnet ditt bør vaksineres.

#### *Operasjoner og tanninngrep*

- Rådfør deg med legen dersom du skal gjennomgå en operasjon eller tanninngrep. Si fra til kirurgen eller tannlegen som utfører inngrepet at du får behandling med Cimzia ved å vise dem pasientkortet.

## **Barn og ungdom**

Bruk av Cimzia anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

## **Andre legemidler og Cimzia**

Du bør **IKKE** bruke Cimzia dersom du bruker følgende legemidler til behandling av revmatoid artritt:

- anakinra
- abatacept

Kontakt legen dersom du har spørsmål.

Cimzia kan tas sammen med:

- metotreksat
- kortikosteroider, eller
- smertestillende legemidler, inkludert ikke-steroid betennelsesdempende legemidler (også kalt NSAID).

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset erfaring med bruk av Cimzia hos gravide kvinner.

Cimzia bør kun brukes under graviditet hvis det er klart nødvendig. Hvis du er en kvinne i fertil alder, må du snakke med legen om bruk av sikker prevensjon under behandling med Cimzia. For kvinner som planlegger å bli gravide, kan prevensjon overveies i 5 måneder etter siste dose med Cimzia.

Dersom du fikk Cimzia mens du var gravid, kan barnet ha en høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell at du har brukt Cimzia før barnet får noen vaksiner (se avsnitt om vaksiner for mer informasjon).

Cimzia kan benyttes ved amming.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Cimzia kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet (omfatter også en følelse av at "det går rundt", uklart syn og trøtthet) kan forekomme mens du bruker Cimzia.

## **Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Cimzia**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Revmatoid artritt**

- Startdosen til voksne med revmatoid artritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Aksial spondylartritt**

- Startdosen til voksne med aksial spondylartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke (fra uke 6) eller 400 mg hver 4. uke (fra uke 8), som angitt av legen. Dersom du har fått Cimzia i minst ett år og du får effekt av legemidlet kan legen forskrive en lavere vedlikeholdsdose på 200 mg hver 4. uke.

### **Psoriasisartritt**

- Startdosen til voksne med psoriasisartritt er 400 mg gitt i uke 0, 2 og 4.
- Deretter gis en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke. Dersom du får en effekt av legemidlet kan legen forskrive en annen vedlikeholdsdose på 400 mg hver 4. uke.
- Behandlingen med metotreksat fortsetter mens du bruker Cimzia. Dersom legen bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Cimzia gis alene.

### **Plakkpsoriasis**

- Startdosen til voksne med plakkpsoriasis er 400 mg annenhver uke gitt i uke 0, 2 og 4
- Dette etterfølges av en vedlikeholdsdose på 200 mg annenhver uke, eller 400 mg annenhver uke som forskrevet av legen.

### **Hvordan Cimzia gis**

Cimzia vil vanligvis bli gitt til deg av en spesialist eller annet helsepersonell. Du vil få Cimzia som enten én (dose på 200 mg) eller to (dose på 400 mg) injeksjoner under huden (subkutant, forkortelse: s.c.). Injeksjonen settes vanligvis i låret eller magen. Ikke injiser på et område hvor huden er rød, har blåmerke eller er hard.

### **Bruksanvisning for hvordan du injiserer Cimzia selv**

Cimzia injeksjonsvæske, oppløsning i en kassett til dosedispenser (også kalt "legemidlet") er beregnet til engangsbruk sammen med den elektromekaniske injeksjonsenheten som kalles ava. Etter passende opplæring vil legen kunne gi deg lov til å injisere Cimzia selv. Les bruksanvisningen i slutten av dette pakningsvedlegget for hvordan Cimzia skal injiseres og les også brukerhåndboken som leveres sammen med injeksjonsenheten ava. Følg disse nøye.

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv, bør du følges opp av legen før du fortsetter å injisere selv:

- etter 12 uker hvis du har revmatoid artritt, aksial spondylartritt eller psoriasisartritt, eller
- etter 16 uker hvis du har plakkpsoriasis

Dette gjøres for at legen skal kunne bestemme om Cimzia virker eller om en annen behandling må vurderes.

### **Dersom du tar for mye av Cimzia**

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv og du ved en feil har injisert Cimzia oftere enn forskrevet, skal du kontakte legen. Ta alltid pasientkortet og ytterkartongen fra Cimzia-pakningen med deg, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Cimzia**

Dersom legen har gitt deg lov til å injisere selv og du glemmer å sette en injeksjon, bør du injisere selv så snart du husker det og kontakt legen for å få informasjon. Rådfør deg deretter med legen og injiser de neste dosene slik du får beskjed om.

### **Dersom du avbryter behandling med Cimzia**

Ikke stopp behandlingen med Cimzia uten at du har diskutert dette med legen først. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege **UMIDDELBART** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- kraftig utslett, elveblest eller andre tegn på en allergisk reaksjon (urtikaria)
- hevelser i ansiktet, hendene eller føttene (angioødem)
- problemer med å puste og svelge (disse symptomene kan ha flere årsaker)
- kortpustethet når du anstrenger deg eller ligger, eller hevelser i føttene (hjertesvikt)
- symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet (pancytopeni, anemi, lavt antall blodplater, lavt antall hvite blodceller)
- alvorlig hudutslett. Dette kan se ut som rødlige flekker som ligner små blinker eller sirkelformede flekker (ofte med blemmer i midten) på overkroppen, avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne, og kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom)

Kontakt lege **SÅ SNART SOM MULIG** dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- tegn på infeksjon, som feber, sykdomsfølelse, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av å være svak eller trøtt
- hoste
- kribling
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svekkelse i armer og bein
- klump eller sår som ikke vil gro

Symptomene som er beskrevet ovenfor kan skyldes noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor, og som er sett ved bruk av Cimzia:

##### **Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):**

- bakterieinfeksjoner uansett sted (samling av puss)
- virusinfeksjoner (inkludert forkjølelsessår, helvetesild og influensa)
- feber
- høyt blodtrykk
- utslett eller kløe
- hodepine (inkludert migrene)
- sanseforstyrrelser, som nummenhet, kribling, svie
- følelse av å være svak og generelt uvel
- smerter
- blodsykdommer
- leverproblemer
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- kvalme

##### **Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):**

- allergiske tilstander, inkludert allergisk betennelse i nesen og allergiske reaksjoner mot legemidlet (inkludert anafylaktisk sjokk)
- antistoffer mot normalt vev
- kreft i blod- og lymfesystemet, som f.eks. lymfom og leukemi
- kreftsvulster i faste organer
- hudkreft, endringer i huden som er forstadier til kreft
- godartede (ikke kreft) svulster og cyster (inkludert svulster i huden)
- hjerteproblemer, inkludert svekkelse i hjertemuskelen, hjertesvikt, hjerteinfarkt, ubehag eller trykk i brystet, unormal hjerterytme inkludert uregelmessige hjerteslag
- ødem (hevelser i ansiktet eller føttene)

- symptomer på lupus (en immunologisk bindevevssykdom) (leddsmerter, hudutslett, lysømfintlighet og feber)
- betennelse i blodårer
- sepsis (alvorlige infeksjoner som kan føre til organsvikt, sjokk eller dødsfall)
- tuberkuloseinfeksjon
- soppinfeksjoner (oppstår når evnen til å bekjempe infeksjoner svekkes)
- sykdommer og betennelse i luftveiene (inkludert astma, kortpustethet, hoste, tette bihuler, brysthinnebetennelse eller pusteproblemer)
- mageproblemer, inkludert ansamling av væske i bukhulen, sår (inkludert sår i munnen), hull i veggen i mage-tarmkanalen, oppblåsthet, betennelse, halsbrann, fordøyelsesproblemer, munntørrhet
- galleproblemer
- muskelproblemer, inkludert økning i muskelenzymer
- endret mengde av ulike salter i blodet
- endrede mengder av kolesterol og fett i blodet
- blodpropp i venene eller lungene
- blødning eller blåmerker
- endret antall blodceller, inkludert lavt antall røde blodceller (anemi), lavt antall blodplater, økt antall blodplater
- hovne lymfeknuter
- influensalignende symptomer, frysninger, endret temperaturfølsomhet, nattesvette, rødming
- angst og endringer i stemningsleie slik som depresjon, appetittforstyrrelser, vektendring
- øresus
- vertigo (svimmelhet)
- følelse av å besvime, inkludert tap av bevissthet
- nervesykdom i armer og bein, inkludert symptomer på nummenhet, kribling, svie, svimmelhet, skjelving
- hudsykdommer slik som nye utbrudd eller forverring av psoriasis, betennelse i huden (som f.eks. eksem), forstyrrelser i svettekjertlene, sår, lysømfintlighet, kviser (akne), håravfall, misfarging, oppflisete negler, tørr hud og skader
- nedsatt tilheling
- problemer med nyrer og urinveier, inkludert nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen, urinforstyrrelser
- menstruasjonsforstyrrelser, inkludert manglende blødning eller kraftig eller uregelmessig blødning
- brystsykdommer
- betennelse i øye og øyelokk, synsforstyrrelser, problemer med tåreutskilling
- økning i enkelte blodverdier (økt alkalisk fosfatase i blodet)
- forlenget blodlevringstid påvist i tester

#### **Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):**

- kreft i mage-tarmkanalen, melanom
- lungebetennelse (interstitiell lungesykdom, pneumonitt)
- slag, tetting av blodårer (arteriosklerose), dårlig blodsirkulasjon som gjør fingre og tær numne og bleke (Raynauds sykdom), flekkete, rødfiolett misfarging av huden, små blodårer nær hudoverflaten kan bli synlige
- betennelse i hjerteposen
- forstyrrelser i hjerterytmen
- forstørret milt
- økt mengde røde blodceller
- hvite blodceller med unormal form og oppbygging
- dannelse av stein i galleblæra
- nyreproblemer (inkludert nyrebetennelse)
- immunsykdommer slik som sarkoidose (utslett, leddsmerter, feber), serumsyke, betennelse i fettvev, angioødem (hevelser i leppene, ansiktet, svelget)

- forstyrrelser i skjoldkjertelen (struma, trøtthet, vekttap)
- økt mengde jern i kroppen
- økt mengde urinsyre i blodet
- selvmordsforsøk, nedsatt mental funksjon, delirium (sterk uro, forvirring, hallusinasjoner)
- betennelse i hørselsnerver, synsnerver eller nerver i ansiktet, svekket koordinasjon eller balanse
- økt bevegelsermønster i mage-tarmkanalen
- fistel (kanal fra ett organ til et annet) (lokalisert hvor som helst i kroppen)
- sykdommer i munnen som også omfatter smerte ved svelging
- hudavskalling, dannelse av blemmer, forstyrrelser i hårstruktur
- forstyrret seksualfunksjon
- krampeanfoll
- forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (vises som et hudutslett sammen med muskelsvakhet)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig hudtilstand med tidlige tegn som sykdomsfølelse, feber, hodepine og utslett)
- betent hudutslett (erythema multiforme)
- Lichenoide reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner)

**Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon):**

- multippel sklerose (MS)\*
- Guillain-Barrés syndrom\*
- merkelcellekarsinom (en form for hudkreft)\*
- Kaposis sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.

\* Disse bivirkningene er forbundet med denne typen legemidler, men hyppigheten ved bruk av Cimzia er ikke kjent.

Andre bivirkninger

Når Cimzia har vært brukt til å behandle andre sykdommer, har følgende mindre vanlige bivirkninger forekommet:

- innsnevring i mage-tarmkanalen (innsnevring i en del av fordøyelsessystemet).
- blokkering i mage-tarmkanalen (blokkering av fordøyelsessystemet).
- generell forverring av fysisk helsetilstand.
- spontanabort.
- azoospermi (fullstendig mangel på sædceller).

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Cimzia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter ”Utløpsdato” og på kassetten til dosedispenser etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar kassetten til dosedispenser i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Kassettene til dosedispenser kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i én periode på maksimalt 10 dager, beskyttet mot lys. På slutten av denne perioden **skal kassettene til dosedispenser brukes eller kastes**.

Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller hvis du kan se partikler i den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Cimzia**

- Virkestoff er certolizumab pegol. Hver kassett til dosedispenser inneholder 200 mg certolizumab pegol i én ml.
- Andre innholdsstoffer er: natriumacetat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se "Cimzia inneholder natriumacetat og natriumklorid" i avsnitt 2).

### **Hvordan Cimzia ser ut og innholdet i pakningen**

Cimzia leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en kassett til dosedispenser som er klar til bruk. Kassetten til dosedispenser skal brukes sammen med den elektromekaniske injeksjonsenheten av. Enheten leveres separat. Oppløsningen er klar til halvgjennomsiktig, fargeløs til gul.

Én pakning med Cimzia inneholder:

- to kassetter til dosedispenser med oppløsning og
- to alkoholservietter (for vasking av området som er valgt til injeksjon)

Det finnes en pakning med 2 kassetter til dosedispenser og 2 alkoholservietter, en multipakning med 6 (3 pakninger med 2) kassetter til dosedispenser og 6 (3 pakninger med 2) alkoholservietter og en multipakning med 10 (5 pakninger med 2) kassetter til dosedispenser og 10 (5 pakninger med 2) alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være i handelen.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

**Lietuva**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

**България**

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

**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**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 056300

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 47 / 67 16 58 80

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

## BRUKSANVISNING FOR INJEKSJON AV CIMZIA VED HJELP AV EN KASSETT TIL DOSEDISPENSER

### Viktig informasjon

Les bruksanvisningen nedenfor nøye – her blir det forklart hvordan du injiserer Cimzia ved hjelp av en kassett til dosedispenser. Kassett til dosedispenser blir også kalt “legemiddel”.

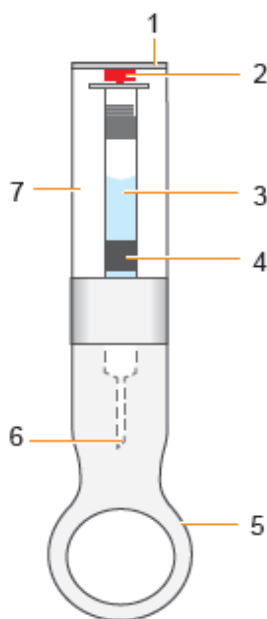
- Legemidlet skal brukes sammen med den elektromekaniske injeksjonsenheten som kalles “ava” og som leveres separat.
- **Du må også lese den fullstendige bruksanvisningen i Brukerhåndbok for ava.**

Du kan sette injeksjonen selv eller injeksjonen kan gis av en annen person (omsorgsperson).

Dersom legen sier at du kan injisere selv, må du få full opplæring først.

- Du vil få instruksjoner fra legen eller helsepersonell om hvordan du skal injisere legemidlet.
- Spør lege eller apotek dersom noe er uklart.



### Legemiddel: kassett til dosedispenser



1. Endedeksel
2. Indikator for legemiddelnivå
3. Sprøyte
4. Chip med legemiddelinformasjon
5. Kanylehette
6. Kanyle (inne i hetten)
7. Beholder med legemiddel

## Injeksjonsenhet: ava



1.  Av/på-knapp
2.  Start/pause-knapp
3. Legemiddel-/injeksjonsport
4. Hudsensoren (hudsensoren registrerer når injeksjonsporten har full kontakt med huden).
5. Rullehjul (til justering av hastigheten på injeksjonen)
6. Informasjonsskjerm
7. Mikro-USB-port

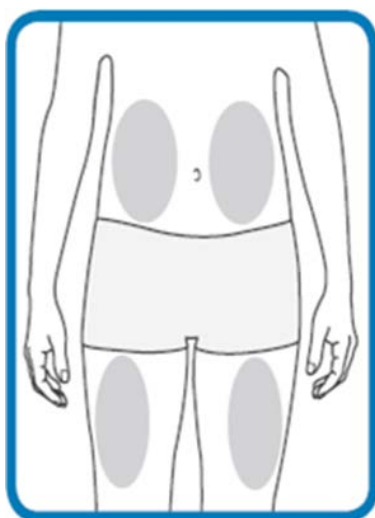
### 1. Klargjøre

- Ta Cimzia-esken ut av kjøleskapet.
  - Skal ikke brukes dersom forseglingen mangler eller er brutt. Ta kontakt med apoteket.
- Ta ut følgende deler fra Cimzia-pakningen og legg dem på en ren, flat overflate:
  - Én eller to kassett(er) til dosedispenser, avhengig av dosen du har fått forskrevet
  - Én eller to alkoholserviett(er)
- Sjekk utløpsdatoen på legemidlet og pakningen. Bruk ikke Cimzia etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter "Utløpsdato" og på legemidlet etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- La legemidlet få romtemperatur. Dette tar fra 30 til 45 minutter. Dette bidrar til å minske ubehaget når du injiserer.
  - Ikke varm opp legemidlet - la det varmes opp av seg selv.
  - Tørk av eventuell kondens på utsiden av kassetten med en ren, tørr klut.
- Ikke ta av kanylehetten før ava gir deg beskjed om det.
- Vask hendene grundig.




## 2. Velge og forberede et injeksjonssted

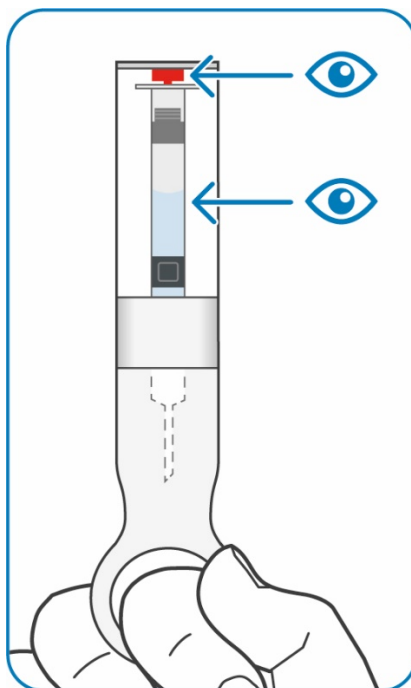
- Velg et sted på lårene eller magen.



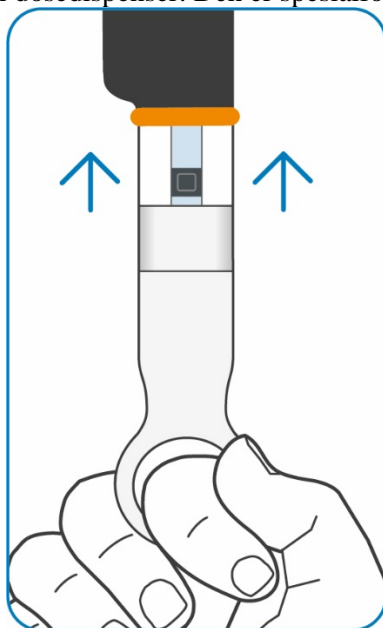
- Hver nye injeksjon bør settes på et annet sted enn det siste injeksjonsstedet.
  - Ikke sett injeksjonen i et område der huden er rød, har blåmerker eller er hard.
  - Tørk av injeksjonsstedet med en alkoholserviett ved å bevege servietten i en sirkel fra innsiden og utover.
  - Ikke berør området igjen før du injiserer.

## 3. Sette injeksjon

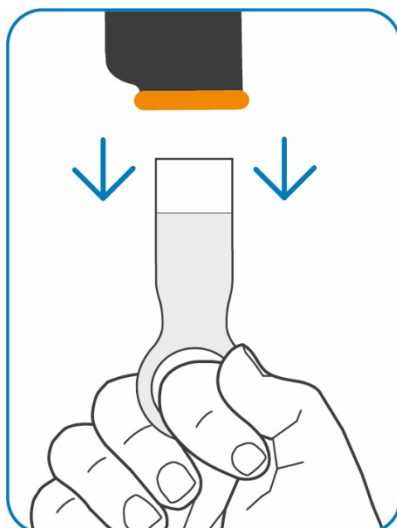
- Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker på injeksjonsprosessen.
- Ikke rist legemidlet.
- Ikke bruk legemidlet hvis det har falt ned etter at du har tatt det ut av pakningen.
- Slå på ava:
  - Trykk på  (Av/på-knappen) i 1 sekund, eller til skjermen lyser opp og du hører en lyd.
  - “Hei!” vises på skjermen i 2 sekunder. Dette betyr at ava er slått på.
- ava viser deretter:
  - Din nåværende dose og hvor ofte den skal gis.
  - Deretter vises meldingen “Inspiser og sett deretter inn legemidlet.”.
- 👁️ Sjekk legemidlet gjennom beholderen med legemiddel.
  - Skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget, uklar eller det er partikler i den.
  - Det kan hende du ser luftbobler. Dette er vanlig. Det er ikke skadelig å injisere oppløsning med luftbobler under huden.
- 👁️ Sjekk at den røde indikatoren som viser legemiddelnivå er øverst i kassetten.
  - Kassetten inneholder 1 ml Cimzia og er ikke helt full. Dette er normalt.
  - Ikke ta kanyleheten av kassetten ennå.




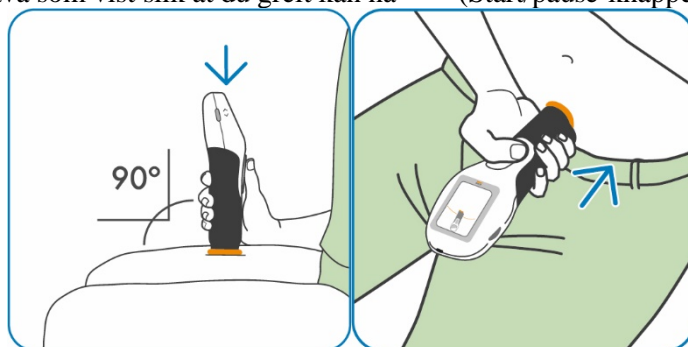
- Skyv det flate endedekelet bestemt inn i legemiddel-/injeksjonsporten i bunnen av ava inntil du hører et klikk.
  - Ikke vri kassetten til dosedispenser. Den er spesialformet for å passe.





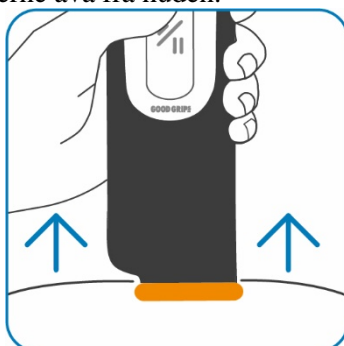
- Slipp kanylehetten – ava kan nå kontrollere at legemidlet kan brukes. Ikke ta av kanylehetten.
  - “Legemidlet godtatt.” vises hvis det er riktig.
  - Etter en kort pause vil ava automatisk trekke kassetten videre inn.
- Den gjeldende injeksjonshastigheten (hastigheten av legemiddelstrømmen) vises.
  - Du kan endre denne hastigheten ved å bruke “rullehjulet” på siden av ava.
  - Du kan velge “saktest”, “sakte”, “rask” eller “raskest” - dette styrer hvor raskt legemidlet blir injisert og bør velges (og justeres) ut fra det du synes er mest behagelig. Legen kan gi deg råd.
- “Ta av og ta vare på kanylehetten.” vises.
  - Ta av kanylehetten først når du er klar til å injisere.
- Når du er klar, ta av kanylehetten ved å trekke den bestemt nedover.
  - Når kanylehetten er fjernet må du sette injeksjonen innen 5 minutter. Du behøver ikke skynde deg å injisere - 5 minutter gir deg god tid. Tiden som gjenstår vises på skjermen.
  - **Ta vare på kanylehetten** – du trenger den senere til å ta ut den brukte kassetten fra ava.




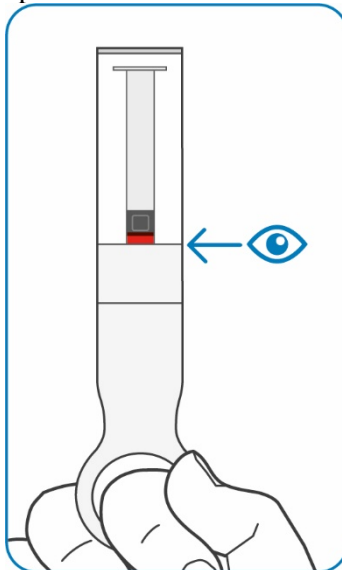
- Finn en behagelig stilling og sett deg ned når du skal sette injeksjonen.
  - Prøv å slappe av, fordi dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig.
- Sett den oransje hudsensoren mot stedet der du skal sette injeksjonen.
  - Hold ava i en rett vinkel på huden med skjermen vendt mot deg. Dette sikrer at du setter injeksjonen riktig.
  - Plasser ava som vist slik at du greit kan nå  (Start/pause-knappen) uten å flytte på ava.



- Når ava er plassert bestemt mot huden, vises ”Trykk én gang på > når du er klar.”.
- Trykk på  (Start/pause-knappen).
  - Fortsett med å holde ava bestemt mot huden gjennom hele injeksjonen.
  - Unngå å fjerne ava fra huden under injeksjonen for å sikre at du får hele dosen.
  - Dersom ava ved et uhell fjernes fra huden under injeksjonen, stopper injeksjonen automatisk og kanylen trekkes inn i ava igjen. For å fullføre injeksjonen:
    - Gjenta trinn 2 (Velge og forberede et injeksjonssted), bruk et annet injeksjonssted
    - Trykk ava bestemt mot huden for å starte injeksjonen igjen, og
    - Trykk deretter på  (Start/pause-knappen).
- Dersom du er usikker på injeksjonsprosessen, kontakt lege eller apotek. Ikke prøv å gjenta injeksjonsprosessen uten at du har snakket med lege eller apotek.
- Når injeksjonen er fullført, vises meldingen ”Injeksjon er fullført. Fjern ava fra huden.” på skjermen til ava. Du kan da fjerne ava fra huden.

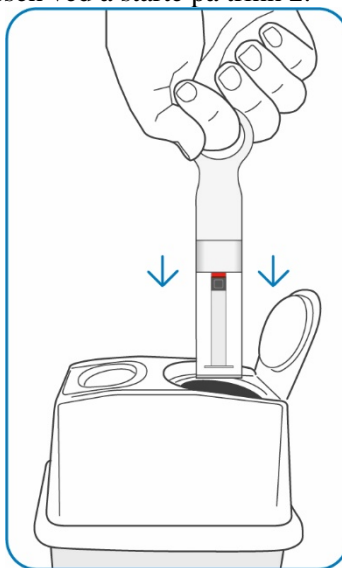


- Bruk et stykke gasbind og trykk på injeksjonsstedet i noen få sekunder:
    - Ikke gni injeksjonsstedet.
    - Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis det er nødvendig.
  - Meldingene ”Kanyle uten hette! Håndteres forsiktig!” og ”Sett på kanylehetten igjen.” vises inntil hetten er satt inn igjen.
  - Sett inn kanylehetten igjen.
  - Slipp kanylehetten slik at ava kan løse ut den tomme kassetten.
  - Når ”Ta ut og kast brukt kasset.” vises, trekk ut legemidlet ved hjelp av kanylehetten.
-  Sjekk at den røde indikatoren som viser legemidelnivå er i bunnen av kassetten. Dette viser at hele injeksjonen er gitt. Kontakt apoteket dersom indikatoren ikke er i bunnen.



#### 4. Etter bruk

- Ikke bruk kassetten om igjen.
- Etter injeksjonen skal de(n) brukte kassetten(e) umiddelbart kastes i en spesialbeholder, som anvist av legen, sykepleieren eller apoteket.
- Oppbevar beholderen utilgjengelig for barn.
- Dersom legen har forskrevet to injeksjoner:
  - Vil meldingen ”Du har 1 injeksjon igjen.” vises på skjermen.
  - Gjenta injeksjonsprosessen ved å starte på trinn 2.



- Oppbevar ava i oppbevaringsetuiet etter bruk.