

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol per ml.

Certolizumabpegol är ett Fab'-fragment av en rekombinant humaniserad antikropp mot tumörnekrosfaktor alfa (TNF α) tillverkat i *Escherichia coli* och konjugerat med polyetylenglykol (PEG).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Klar till opaliserande, färglös till gul lösning. pH för lösningen är cirka 4,7.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Cimzia, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) inklusive metotrexat är otillräcklig. Cimzia kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat eller andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD).

Cimzia har visats minska progressionshastigheten av ledsador mätt med röntgen och förbättra fysiska funktioner när det ges tillsammans med metotrexat.

Axial spondylartrit

Cimzia är indicerat för behandling av vuxna patienter med svår aktiv axial spondylartrit, innefattande:

Ankyloserande spondylit (AS) (även kallad radiografisk axial spondylartrit)

Vuxna med svår aktiv ankyloserande spondylit som haft ett otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS (även kallad icke-radiografisk axial spondylartrit)

Vuxna med svår aktiv axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS men med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som haft ett otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot NSAID.

Psoriasisartrit

Cimzia, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) haft otillräcklig effekt.

Cimzia kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Plackpsoriasis

Cimzia är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna patienter som behöver systemisk behandling.

Detaljer gällande terapeutiska effekter finns i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av de sjukdomstillstånd som Cimzia är indicerat för. Patienter ska förses med det speciella påminnelsekortet.

Dosering

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondyloartrit, plackpsoriasis

Laddningsdos

Rekommenderad initial dos av Cimzia för vuxna patienter är 400 mg (givet som 2 subkutana injektioner om vardera 200 mg) veckorna 0, 2 och 4. För reumatoid artrit och psoriasisartrit ska metotrexat fortsätta ges under behandling med Cimzia när så är lämpligt.

Underhållsdos

Reumatoid artrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med reumatoid artrit 200 mg varannan vecka. När kliniskt svar har bekräftats kan en alternativ underhållsdos om 400 mg var fjärde vecka övervägas. Patienter bör fortsätta med metotrexat under behandling med Cimzia, när så är lämpligt.

Axial spondylartrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med axial spondylartrit 200 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka. Efter minst ett års behandling med Cimzia kan en minskad underhållsdos om 200 mg var fjärde vecka övervägas för patienter med varaktig remission (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med psoriasisartrit 200 mg varannan vecka. När kliniskt svar har bekräftats kan en alternativ underhållsdos om 400 mg var fjärde vecka övervägas. Patienter bör fortsätta med metotrexat under behandling med Cimzia, när så är lämpligt.

För ovan nämnda indikationer visar tillgängliga data att klinisk respons normalt uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt terapi ska omprövas noggrant hos patienter som inte visar terapeutiskt svar inom de första 12 veckornas behandling.

Plackpsoriasis

Efter initial dos är underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med plackpsoriasis 200 mg varannan vecka. En dos på 400 mg varannan vecka kan övervägas hos patienter med otillräcklig respons (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data för vuxna med plackpsoriasis visar att kliniskt svar normalt uppnås inom 16 veckors behandling. Fortsatt terapi ska omprövas noggrant hos patienter som inte visar terapeutiskt svar inom de första 16 veckornas behandling. Vissa patienter med inledande partiellt svar kan förbättras senare med fortsatt behandling utöver 16 veckor.

Missad dos

Patienter som missar en dos ska rådask att injicera nästa dos Cimzia så snart de kommer ihåg det och sedan fortsätta injicering av följande doser som ordinerats.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population (< 18 år)

Säkerhet och effekt för Cimzia för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Cimzia ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år.

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering är inte nödvändig. Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen ålderseffekt (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Cimzia har inte studerats hos dessa patientpopulationer. Inga doseringsrekommendationer kan göras (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Hela innehållet (1 ml) i den förfyllda sprutan ska administreras endast som en subkutan injektion. Lämpliga injektionsställen innefattar lår och buk.

Efter lämplig träning i injektionsteknik kan patienten själv injicera med hjälp av den förfyllda sprutan om läkaren anser att det är lämpligt och med nödvändig medicinsk uppföljning. Den förfyllda sprutan med nålskydd ska endast användas av sjukvårdspersonal. Läkaren bör diskutera med patienten vilket injektionsalternativ som är mest lämpligt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos eller andra svåra infektioner såsom sepsis eller opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Patienter måste övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med Cimzia. På grund av att elimineringen av certolizumabpegol kan ta upp till 5 månader, ska övervakning fortsätta under denna period (se avsnitt 4.3).

Behandling med Cimzia får inte initieras hos patienter med en kliniskt signifikant aktiv infektion, inklusive kroniska eller lokala infektioner, tills infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Cimzia ska övervakas noggrant. Om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion ska administrering av Cimzia avbrytas tills

infektionen är under kontroll. Försiktighet ska iakttas när behandling med Cimzia övervägs till patienter med återkommande eller opportunistiska infektioner i anamnesen eller med underliggande tillstånd som kan göra patienter mer mottagliga för infektioner, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Patienter med reumatoid artrit visar inte alltid typiska symtom på infektion, inklusive feber, på grund av sjukdomen och samtidig behandling med läkemedel. Därför är tidig upptäckt av infektion, särskilt atypiska kliniska tecken på en allvarlig infektion, kritisk för att minimera försening av diagnos och initiering av behandling.

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis och tuberkulos (inklusive miliär, disseminerad och extrapulmonell sjukdom) och opportunistiska infektioner (t ex histoplasmos, nokardios, candidainfektion) har rapporterats hos patienter som fått Cimzia. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång.

Tuberkulos

Innan behandling med Cimzia påbörjas ska alla patienter undersökas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulosinfektion. Undersökningen ska inkludera en detaljerad anamnes för patienter som tidigare haft tuberkulos, med möjlig tidigare exponering för patienter med aktiv tuberkulos och med tidigare och/eller pågående immunosuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar t ex tuberkulintest och lungröntgen ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att dessa tester dokumenteras i patientens påminnelsekort. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat från tuberkulintest, speciellt hos patienter som har svår sjukdom eller nedsättning av immunförsvaret.

Om aktiv tuberkulos diagnosticeras före eller under behandling, ska behandling med Cimzia inte påbörjas alternativt sättas ut (se avsnitt 4.3).

Om inaktiv (latent) tuberkulos misstänks ska läkare med tuberkulosbehandling som specialitet konsulteras. I alla situationer som beskrivs nedan ska risk/nytta-balansen av behandling med Cimzia övervägas mycket noggrant.

Om latent tuberkulos diagnosticeras ska lämplig behandling mot tuberkulos påbörjas innan behandling med Cimzia påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Behandling mot tuberkulos ska också övervägas före behandling med Cimzia hos patienter med latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen hos vilka en adekvat behandling inte kan bekräftas samt hos patienter som har betydande riskfaktorer för tuberkulos trots ett negativ test för latent tuberkulos. Biologiska tester för tuberkulos bör övervägas innan behandling med Cimzia påbörjas om det finns risk för latent tuberkulosinfektion oavsett BCG-vaccinering.

Trots tidigare eller samtidig profylaktisk behandling mot tuberkulos har fall av aktiv tuberkulos förekommit hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Cimzia. En del patienter som tidigare har behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har utvecklat tuberkulos på nytt under behandling med Cimzia.

Patienterna ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom (t ex ihållande hosta, avmagring/viktnedgång, svagt förhöjd kroppstemperatur, apati) som kan tyda på en tuberkulosinfektion inträffar under eller efter behandling med Cimzia.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive certolizumabpegol och som är kroniska bärare av detta virus (dvs positiv för ytantigener). En del fall har haft dödlig utgång.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Cimzia påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som kräver behandling med Cimzia ska övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och under flera månader efter avslutad behandling. Det finns inte tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling tillsammans med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska Cimzia avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling påbörjas.

Maligniteter och lymfproliferativa sjukdomar

Den eventuella betydelsen av behandling med TNF-antagonist för utveckling av maligniteter är okänd. Försiktighet bör iaktas vid övervägande av behandling med TNF-antagonist hos patienter med maligniteter i anamnesen eller vid övervägande om fortsatt behandling hos patienter som utvecklar maligniteter.

Med nuvarande kunskap kan en eventuell risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra maligniteter inte uteslutas hos patienter som behandlas med TNF-antagonister.

I kliniska studier med Cimzia och andra TNF-antagonister har fler fall av lymfom och andra maligniteter rapporterats hos patienter som fått TNF-antagonister än hos kontrollpatienter som fått placebo (se avsnitt 4.8). Efter marknadsföring har fall av leukemi rapporterats hos patienter behandlade med en TNF-antagonist. Det finns en ökad underliggande risk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med en långvarig högaktiv inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskuppskattningen.

Inga studier har utförts som inkluderar patienter med malignitet i anamnesen eller som fortsätter behandling av patienter som utvecklar maligniteter när de får Cimzia.

Hudcancer

Melanom och Merkel-cellscarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive certolizumabpegol (se avsnitt 4.8). Regelbunden undersökning av huden rekommenderas, i synnerhet för patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Pediatrisk malignitet

Maligniteter, vissa dödliga, har rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandling påbörjad $\leq$ 18 års ålder) efter marknadsföringen. Omkring hälften av fallen var lymfom. Övriga fall representerade ett flertal olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunsuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Majoriteten av rapporterade fall med TNF-antagonister inträffade hos ungdomar och unga män med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Nästan alla dessa patienter hade behandlats med det immunosuppressiva läkemedlet azatioprin och/eller 6-merkaptopurin samtidigt med en TNF-antagonist vid eller före diagnos. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Cimzia kan inte uteslutas.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

I en undersökande klinisk studie som utvärderade en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades flera maligniteter, huvudsakligen i lungor eller hals och nacke, hos patienter behandlade med infliximab jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter var tidigare storrökare. Därför ska försiktighet iaktas vid behandling med alla TNF-antagonister hos KOL-patienter såväl som hos patienter med ökad risk för maligniteter på grund av storrökning.

Kronisk hjärtsvikt

Cimzia är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med en annan TNF-antagonist har försämrade kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet på grund av kronisk hjärtsvikt observerats. Fall med kronisk hjärtsvikt har även rapporterats hos patienter med reumatoid artrit som behandlats med Cimzia. Cimzia ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Behandling med Cimzia ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Hematologiska reaktioner

Rapporter om pancytopeni, inklusive aplastisk anemi, har varit sällsynta med TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, inklusive medicinskt signifikant cytopeni (leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), har rapporterats med Cimzia (se avsnitt 4.8). Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken eller symtom som indikerar blod dyskrasi eller infektion (t ex långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet) under behandling med Cimzia. Utsättning av behandlingen med Cimzia ska övervägas hos patienter med konstaterade signifikanta hematologiska avvikelser.

Neurologiska händelser

Användningen av TNF-antagonister har varit förknippad med sällsynta fall av nya eller förvärrade kliniska symtom och/eller radiografiska bevis på demyeliniserande sjukdom, inklusive multipel skleros. Hos patienter med existerande eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom ska riskerna och nyttan av TNF-antagonister noggrant utvärderas före behandling med Cimzia. Sällsynta fall av neurologiska sjukdomar, inklusive sjukdomar med krampanfall, neurit och perifer neuropati, har rapporterats hos patienter som behandlats med Cimzia.

Överkänslighet

Svåra överkänslighetsreaktioner har i sällsynta fall rapporterats efter administrering av Cimzia. Vissa av dessa reaktioner uppkom efter första administreringen av Cimzia. Om svåra reaktioner inträffar ska administreringen av Cimzia avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in.

Det finns begränsade data från användning av Cimzia hos patienter som har fått en svår överkänslighetsreaktion mot någon annan TNF-antagonist; för dessa patienter måste försiktighet iakttas.

Immunsuppression

Eftersom tumörnekrosfaktor (TNF) medierar inflammation och modulerar cellulär immunrespons, finns risken att TNF-antagonister, inklusive Cimzia, orsakar immunsuppression som påverkar värdförsvaret mot infektioner och maligniteter.

Latexkänslighet

Nålskyddet inuti det avtagbara locket på den förfyllda sprutan med Cimzia innehåller ett derivat av latex (naturgummi) (se avsnitt 6.5). Kontakt med naturgummi kan orsaka svåra allergiska reaktioner hos personer känsliga för latex. Hittills har antigen latexprotein inte kunnat påvisas i det avtagbara locket på den förfyllda sprutan med Cimzia. Trots detta kan en potentiell risk för överkänslighetsreaktioner inte uteslutas helt hos individer som är känsliga för latex.

Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan resultera i bildning av antinukleära antikroppar (ANA) och, i mindre vanliga fall, utveckling av ett lupusliknande syndrom (se avsnitt 4.8). Effekten av långtidsbehandling med Cimzia på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Cimzia ska behandlingen avbrytas. Cimzia har inte studerats specifikt i en lupus-population (se avsnitt 4.8).

Vaccinationer

Patienter som behandlas med Cimzia kan få vaccinationer, med undantag för levande vacciner. Det finns inga data avseende effekten av levande vacciner eller av sekundär överföring av infektion genom levande vacciner hos patienter som får Cimzia. Levande vacciner ska inte ges samtidigt med Cimzia.

I en placebo-kontrollerad klinisk studie på patienter med reumatoid artrit påvisades ingen skillnad i antikroppssvar mellan Cimzia- och placebogrupperna när pneumokockpolysackaridvaccin och influensavaccin gavs samtidigt med Cimzia. Patienter som gavs Cimzia samtidigt med metotrexat hade ett lägre humoralt svar jämfört med patienter som enbart gavs Cimzia. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Samtidig användning med andra biologiska medel

Svåra infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier vid samtidig användning av anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28-modulator) och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan att ytterligare nytta erhöles jämfört med enbart TNF-antagonistbehandling. På grund av egenskaperna hos de biverkningar som sågs vid kombination av en annan TNF-antagonist med antingen abatacept eller anakinra, kan liknande toxicitet möjligen orsakas av kombination av anakinra eller abatacept och andra TNF-antagonister. Därför rekommenderas inte samtidig behandling med certolizumabpegol och anakinra eller abatacept (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Erfarenheten är begränsad med avseende på säkerhet vid operativa ingrepp hos patienter som behandlas med Cimzia. Halveringstiden om 14 dagar för certolizumabpegol ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver operation under behandling med Cimzia ska övervakas noggrant med avseende på infektioner, och lämpliga åtgärder ska vidtas.

Laboratorietester med aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)

Interferens med vissa koagulationstester har visats hos patienter behandlade med Cimzia. Cimzia kan orsaka felaktigt förhöjda aPTT-testresultat hos patienter utan koagulationsstörningar. Denna effekt har observerats med testerna PTT-Lupus Anticoagulant (LA) och Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate från Diagnostica Stago och HemosIL APTT-SP liquid och HemosIL lyofiliserad silika från Instrumentation Laboratories. Andra aPTT-tester kan också påverkas. Det finns inga bevis för att behandling med Cimzia påverkar koagulation *in vivo*. När patienter fått Cimzia ska särskild uppmärksamhet ges åt tolkningen av onormala koagulationsresultat. Interferens med trombintid (TT)- och protrombintid (PT)-tester har inte observerats.

Äldre

I kliniska studier fanns en till synes högre incidens av infektioner hos patienter ≥ 65 år, jämfört med yngre patienter, även om erfarenheten är begränsad. Försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre och särskild uppmärksamhet ägnas åt förekomst av infektioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med metotrexat, kortikosteroider, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och analgetika påverkade inte farmakokinetiken för certolizumabpegol baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Kombination av certolizumabpegol och anakinra eller abatacept rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av Cimzia och metotrexat hade ingen signifikant påverkan på metotrexats farmakokinetik. I en jämförelse mellan studier föreföll farmakokinetiken för certolizumabpegol vara liknande den som observerats tidigare hos friska personer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Användning av effektivt preventivmedel hos kvinnor i fertil ålder ska övervägas. För kvinnor som planerar graviditet bör det kliniska behovet av pågående Cimzia-behandling utvärderas. Om ett beslut fattas om att låta Cimzia elimineras från kroppen före befruktning ska användning av preventivmedel fortsätta i 5 månader efter den sista dosen av Cimzia (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Humandata

En stor mängd data (mer än 1 500 graviditeter exponerade för Cimzia under första trimestern) från prospektivt rapporterade graviditeter med kända graviditetsutfall tyder varken på missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. Kontinuerlig datainsamling pågår med rapportering av farmakovigilansfall och ett graviditetsregister.

I ett graviditetsregister (OTIS-studien) var andelen betydande medfödda missbildningar hos levande födda spädbarn 15/132 (11,4 %) hos kvinnor som behandlades med Cimzia åtminstone under första trimestern och 8/126 (6,3 %) hos kvinnor med samma indikerade sjukdomar men som inte behandlades med Cimzia (relativ risk 1,85; 95 % KI 0,74 till 4,60). Ett liknande samband sågs när kvinnor behandlade med Cimzia jämfördes med kvinnor som inte hade en sjukdom som överensstämde med godkända indikationer för Cimzia (andel 10/126 [7,9 %] och relativ risk 1,65; 95 % KI 0,75 till 3,64). Inget mönster av betydande eller mindre missbildningar identifierades. Det fanns inga tydliga skillnader mellan den Cimzia-behandlade gruppen och båda jämförelsegrupperna för spontan abort, allvarliga eller opportunistiska infektioner, sjukhusvistelse eller negativa vaccinreaktioner, hos barnen som följdes upp i upp till 5 års ålder. Inga dödfödselar eller graviditetsavbrytanden rapporterades i Cimzia-gruppen, medan två dödfödselar och tre graviditetsavbrytanden rapporterades i gruppen med sjukdom men som inte exponerades för Cimzia. Tolkningen av data kan påverkas av metodologiska begränsningar i studien, inklusive liten urvalsstorlek och icke-randomiserad design.

I en klinisk studie av 21 kvinnor som fick Cimzia under graviditet låg plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol inom det koncentrationsintervall som observerats hos icke-gravida vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

I en klinisk studie behandlades 16 kvinnor med certolizumabpegol (200 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka) under graviditeten. Plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol uppmätta hos 14 spädbarn vid födseln låg under kvantifieringsgränsen i 13 prover; en var 0,042 mikrog/ml med ett spädbarns-/moderplasmaförhållande vid födseln på 0,09 %. Vid vecka 4 och vecka 8 låg alla koncentrationer hos spädbarn under kvantifieringsgränsen. Den kliniska betydelsen av låga nivåer certolizumabpegol för spädbarn är okänd. Det rekommenderas att vänta minst 5 månader efter moderns sista administrering av Cimzia under graviditet före administrering av levande eller levande försvagade vacciner (t.ex. BCG-vaccin), såvida inte fördelen med vaccinationen tydligt uppväger den teoretiska risken för administrering av levande eller levande försvagade vacciner till spädbarn.

Djurdata

Djurstudier med anti-rätt-TNF α från gnagare gav inga bevis på försämrad fertilitet eller fosterskador. Djurstudierna är dock otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter hos människa (se avsnitt 5.3). På grund av hämningen av TNF α , Cimzia administrerat under graviditet kan påverka normalt immunförsvar hos nyfödda.

Icke-kliniska studier tyder på låg eller försumbar nivå av placentaöverföring av ett homologt Fab-fragment av certolizumabpegol (ingen Fc-region) (se avsnitt 5.3).

Cimzia ska endast användas under graviditet om det finns ett kliniskt behov. Ingen dosjustering behövs.

Amning

Cimzia kan användas under amning.

I en klinisk studie med 17 ammande kvinnor som behandlats med Cimzia observerades minimal överföring av certolizumabpegol från plasma till bröstmjölk. Andelen av moderns dos av certolizumabpegol som når spädbarnet under en 24-timmarsperiod beräknades vara 0,04 % till 0,30 %. Dessutom, eftersom certolizumabpegol är ett protein som bryts ned i magtarmkanalen efter oral administrering, förväntas den absoluta biotillgängligheten vara mycket låg hos ammande spädbarn.

Fertilitet

Effekter på mätvärden för spermernas rörlighet och en tendens till minskat antal spermier hos gnagare av hankön har observerats, utan märkbar effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

I en klinisk studie för att bedöma effekten av certolizumabpegol på parametrar för spermakvalitet, randomiserades 20 friska manliga försökspersoner till att få en subkutan dos på 400 mg certolizumabpegol eller placebo. Under 14-veckors uppföljning sågs inga behandlingseffekter av certolizumabpegol på parametrar för spermakvalitet jämfört med placebo.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cimzia kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel (inklusive svindel, synstörningar och trötthet) kan förekomma efter administrering av Cimzia (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

Cimzia har studerats hos 4 049 patienter med reumatoid artrit i kontrollerade och öppna studier i upp till 92 månader.

I de placebokontrollerade studierna hade de patienter som fick Cimzia en cirka fyrfaldigt längre exponeringsduration jämfört med placebogrupper. Denna skillnad i exponering beror huvudsakligen på att patienter som får placebo är mer benägna att avbryta behandlingen i förtid. Dessutom var patienter i studierna RA-I och RA-II som inte svarade på behandlingen tvungna att avbryta denna i vecka 16; majoriteten av dessa hade fått placebo.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar i de kontrollerade studierna var 4,4% för patienter behandlade med Cimzia och 2,7% för patienter behandlade med placebo.

De vanligaste biverkningarna återfanns i organsystemklasserna Infektioner och infestationer, och rapporterades hos 14,4% av de patienter som fick Cimzia och 8,0% av de patienter som fick placebo, Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, rapporterades hos 8,8% av de patienter som fick Cimzia och 7,4% av de patienter som fick placebo, samt Hud och subkutan vävnad, rapporterades hos 7,0% av de patienter som fick Cimzia och 2,4% av de patienter som fick placebo.

Axial spondylartrit

Cimzia studerades först hos 325 patienter med aktiv axial spondylartrit (inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) i den kliniska studien AS001 i upp till 4 år. Studien inkluderar en 24-veckors placebokontrollerad fas följt av en 24-veckors dosblind period och en 156-veckors öppen behandlingsperiod. Cimzia studerades därefter hos 317 patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit i en placebokontrollerad studie i 52 veckor (AS0006). Cimzia studerades även hos patienter med axial spondylartrit (inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) i en klinisk studie i upp till 96 veckor. Studien omfattade en 48-veckors öppen inkörningsfas (n=736) åtföljd av en 48-veckors placebokontrollerad fas (n=313) för patienter med varaktig remission (C-OPTIMISE). Cimzia studerades också i en 96-veckors öppen studie med 89 axSpA-patienter med dokumenterade skov av främre uveit i anamnesen. I samtliga fyra studier överensstämde säkerhetsprofilen för dessa patienter med säkerhetsprofilen för patienter med reumatoid artrit och tidigare erfarenhet av Cimzia.

Psoriasisartrit

Cimzia har studerats på 409 patienter med psoriasisartrit i den kliniska studien PsA001 i upp till 4 år. Studien inkluderar en 24-veckors placebokontrollerad fas följt av en 24-veckors dosblind period och en 168-veckors öppen behandlingsperiod. Säkerhetsprofilen för patienter med psoriasisartrit som behandlades med Cimzia stämmer överens med säkerhetsprofilen för patienter med reumatoid artrit och tidigare erfarenhet av Cimzia.

Plackpsoriasis

Cimzia studerades hos 1 112 patienter med plackpsoriasis i kontrollerade och öppna studier i upp till 3 år. I fas III-programmet följdes inlednings- och underhållsperioderna av en 96 veckor lång öppen behandlingsperiod (se avsnitt 5.1). Den långsiktiga säkerhetsprofilen för 400 mg Cimzia varannan vecka och 200 mg Cimzia varannan vecka var i stort sett överensstämmande och förenlig med tidigare erfarenhet av Cimzia.

I kontrollerade kliniska studier till och med vecka 16, var andelen patienter med allvarliga biverkningar 3,5 % av de patienter som behandlades med Cimzia, och 3,7 % av de patienter som fick placebo.

Andelen patienter som avbröt behandling på grund av biverkningar i de kontrollerade kliniska studierna var 1,5 % av de patienter som behandlades med Cimzia, och 1,4 % av de patienter som fick placebo.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades till och med vecka 16 återfanns i organsystemklasserna Infektioner och infestationer, där de rapporterades hos 6,1 % av de patienter som fick Cimzia och hos 7,0 % av de patienter som fick placebo, Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, där de rapporterades hos 4,1 % av de patienter som fick Cimzia och 2,3 % av de patienter som fick placebo, samt Hud och subkutan vävnad, där de rapporterades hos 3,5 % av de patienter som fick Cimzia och 2,8 % av de patienter som fick placebo.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som huvudsakligen rapporterats i placebokontrollerade kliniska studier och efter marknadsföringen och som är åtminstone möjligen relaterade till Cimzia listas i tabell 1 efter frekvens och organsystemklass. Frekvensområden definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföringen

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Bakteriella infektioner (inklusive abscess), virala infektioner (inklusive herpes zoster, papillomvirus, influensa)
	Mindre vanliga	Sepsis (inklusive svikt i flera organ, septisk chock), tuberkulos (inklusive miliär, disseminerad och extrapulmonell sjukdom), svampinfektioner (inklusive opportunistiska)
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Maligniteter i blodet och lymfatiska systemet (inklusive lymfom och leukemi), tumörer i solida organ, icke-melanom hudcancer, pre-cancerösa lesioner (inklusive oral leukoplaki, melanocytiskt naevus), benigna tumörer och cystor (inklusive hudpapillom)
	Sällsynta	Gastrointestinala tumörer, melanom
	Ingen känd frekvens	Merkel-cellscarcinom*, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Eosinofila störningar, leukopeni (inklusive neutropeni, lymfopeni)
	Mindre vanliga	Anemi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytos
	Sällsynta	Pancytopeni, splenomegali, erythrocytos, onormal morfologi hos vita blodkroppar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Vaskuliter, lupus erytematosus, läkemedelsöverkänslighet (inklusive anafylaktisk chock), allergiska sjukdomar, positiv för auto-antikroppar
	Sällsynta	Angioneurotiskt ödem, sarkoidos, serumsjuka, pannikulit (inklusive erythema nodosum), försämring av symtomen vid dermatomyosit**
Endokrina systemet	Sällsynta	Störningar i sköldkörteln
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Störningar i elektrolytbalansen, dyslipidemi, aptitstörningar, viktförändring
	Sällsynta	Hemosideros
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest och humörstörningar (inklusive relaterade symtom)
	Sällsynta	Självmodsförsök, delirium, nedsatt mental funktion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk (inklusive migrän), sensoriska störningar
	Mindre vanliga	Perifer neuropati, yrsel, tremor
	Sällsynta	Anfall, kranialnervsinflammation, försämrad koordination eller balans
	Ingen känd frekvens	Multipel skleros*, Guillain-Barrés syndrom*
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (inklusive nedsatt syn), ögon- och ögonlocksinflammation, störningar i tårproduktionen
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Kardiomyopati (inklusive hjärtsvikt), ischemiska kranskärlsstörningar, arrytmier (inklusive förmaksflimmer), palpitationer
	Sällsynta	Perikardit, atrioventrikulärblock

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hemorragi eller blödning (lokaliserat var om helst), hyperkoagulation (inklusive tromboflebit, lungemboli), synkope, ödem (inklusive perifert och i ansikte), ekkymoser (inklusive hematom, petekier)
	Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, arterioskleros, Raynauds fenomen, livedo reticularis, telangiectasi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma och relaterade symtom, pleuraugjutning och -symtom, täppta luftvägar och luftvägsinflammation, hosta
	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Ascites, gastrointestinal sårbildning och perforation, gastrointestinal inflammation (lokaliserat var som helst), stomatit, dyspepsi, utspänd buk, torrhet i mun och svalg
	Sällsynta	Odynofagi, ökade tarmrörelser
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit (inklusive ökning av leverenzymerna)
	Mindre vanliga	Hepatopati (inklusive cirros), kolestas, förhöjt bilirubin i blodet
	Sällsynta	Kolelitis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Alopeci, debut eller förvärring av psoriasis (inklusive palmoplantar pustulös psoriasis) och relaterade tillstånd, dermatit och eksem, störningar i svettkörtlarna, sår i huden, fotosensitivitet, akne, missfärgning av huden, torr hud, problem med naglar och nagelbädd
	Sällsynta	Flagande och fjällande hud, bullösa tillstånd, förändring av hårtexturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erytema multiforme**, lichenoida reaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelstörningar, ökning av kreatinfosfokinas i blodet
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nedsatt njurfunktion, blod i urinen, symtom från blåsa och urinrör
	Sällsynta	Nefropati (inklusive nefrit)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Störningar i menstruationscykel och uterina blödningsrubbnings (inklusive amenorré), bröstsjukdomar
	Sällsynta	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber, smärta (lokaliserad var som helst), asteni, klåda (lokaliserad var som helst), reaktioner vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Frossa, influensaliknande sjukdom, förändrad temperaturperception, nattliga svettningar, blossande rodnad
	Sällsynta	Fistel (lokaliserad var som helst)
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjt alkalisk fosfat i blodet, förlängd koagulationstid
	Sällsynta	Ökning av urinsyra i blodet

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Hudskador, försämrad läkning

*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd.

** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister

Följande ytterligare biverkningar har observerats i mindre vanliga fall vid användning av Cimzia för andra indikationer: gastrointestinal stenosis och obstruktion, allmän försämring av fysisk hälsa, spontan abort och azoospermi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Incidensen av nya fall av infektioner i placebokontrollerade kliniska studier på patienter med reumatoid artrit var 1,03 per patientår för alla Cimzia-behandlade patienter och 0,92 per patientår för placebo-behandlade patienter. Infektionerna bestod huvudsakligen av övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner och infektioner av herpesvirus (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I de placebokontrollerade studierna på patienter med reumatoid artrit fanns fler nya fall av allvarliga infektioner i den grupp som behandlades med Cimzia (0,07 per patientår; alla doser), jämfört med placebo (0,02 per patientår). De vanligaste allvarliga infektionerna inkluderade pneumoni och tuberkulosinfektioner. Allvarliga infektioner inkluderade även invasiva opportunistiska infektioner (t ex pneumocystisinfektion, svampinfektion i esofagus, nokardios, och disseminerad herpes zoster). Det finns inga bevis på en ökad risk för infektioner med fortsatt exponering över tiden (se avsnitt 4.4).

Incidensen av nya fall av infektioner i placebokontrollerade kliniska studier på patienter med psoriasis var 1,37 per patientår för alla Cimzia-behandlade patienter och 1,59 per patientår för placebo-behandlade patienter. Infektionerna bestod huvudsakligen av övre luftvägsinfektioner, och virusinfektioner (inklusive infektioner med herpesvirus). Incidensen av allvarliga infektioner var 0,02 per patientår för Cimzia-behandlade patienter. Inga allvarliga infektioner har rapporterats hos placebo-behandlade patienter. Det finns inga bevis på en ökad risk för infektioner med fortsatt exponering över tid.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Om man utesluter icke-melanom i huden, observerades 121 maligniteter inklusive 5 fall av lymfom i kliniska prövningar med Cimzia på patienter med reumatoid artrit där totalt 4 049 patienter behandlades, vilket representerade 9 277 patientår. Fall av lymfom inträffade med ett incidensförhållande om 0,05 per 100 patientår och melanom med ett incidensförhållande om 0,08 per 100 patientår med Cimzia i kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.4). Ett fall av lymfom observerades i en fas III studie på patienter med psoriasisartrit.

Om man utesluter icke-melanom hudcancer, observerades 11 maligniteter, inklusive 1 fall av lymfom, i kliniska prövningar med Cimzia på patienter med psoriasis där totalt 1 112 patienter behandlades, vilket representerade 2 300 patientår.

Autoimmunitet

För patienter som hade negativt utgångsvärde för ANA utvecklade 16,7% av de patienter som behandlades med Cimzia positiva ANA-titrar jämfört med 12,0% av patienterna i placebo-gruppen i de pivotala studierna på patienter med reumatoid artrit. För patienter som hade negativt utgångsvärde för anti-dsDNA-antikroppar utvecklade 2,2% av dem som behandlades med Cimzia positiva anti-dsDNA-antikroppstitrar, jämfört med 1,0% av patienterna i placebogruppen. I både placebokontrollerade studier och öppna uppföljningsstudier på patienter med reumatoid artrit rapporterades lupusliknande symtom som mindre vanligt. Andra immunmedierade tillstånd har rapporterats i sällsynta fall; sambandet med Cimzia är inte känt. Inverkan av långtidsbehandling med Cimzia på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd.

Reaktioner vid injektionsstället

I placebokontrollerade kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit utvecklade 5,8% av de patienter som behandlades med Cimzia reaktioner vid injektionsstället såsom erytem, klåda, hematom, smärta, svullnad eller blåmärken, jämfört med 4,8% av de patienter som fick placebo. Smärta vid injektionsstället observerades hos 1,5% av de patienter som behandlades med Cimzia utan att något fall ledde till studieavbrott.

Förhöjt kreatinfosfokinas

Frekvensen av förhöjt kreatinfosfokinas (CPK) var generellt högre hos patienter med axSpA jämfört med patienter med RA. Frekvensen var förhöjd både hos patienter som behandlades med placebo (2,8% mot 0,4% i axSpA- respektive RA-populationen) liksom hos patienter som behandlades med Cimzia (4,7% mot 0,8% i axSpA- respektive RA-populationen). Förhöjningarna av CPK i axSpA-studien var till största delen milda till måttliga, övergående och av okänd klinisk signifikans. Inget av fallen ledde till att patienten avslutade studien i förtid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen dosbegränsande toxicitet observerades under kliniska studier. Upprepade doser på upp till 800 mg subkutan och 20 mg/kg intravenöst har administrerats. I fall av överdosering rekommenderas att patienterna övervakas noggrant med avseende på eventuella biverkningar eller effekter och lämplig symptomatisk behandling ska initieras omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod L04AB05

Verkningsmekanism

Cimzia har en hög affinitet till humant TNF α och binder med en dissociationskonstant (KD) på 90 pM. TNF α är ett viktigt proinflammatoriskt cytokin med en central roll i den inflammatoriska processen. Cimzia neutraliserar selektivt TNF α (IC₉₀ på 4 ng/ml för inhibering av humant TNF α i *in vitro*-testet L929 murint fibrosarcom-cytotoxicitet) men neutraliserar inte lymfotoxin α (TNF- β).

Cimzia visades neutralisera membranbundet och lösligt humant TNF α på ett dosberoende sätt. Inkubering av monocytter med Cimzia resulterade i en dosberoende hämning av lipopolysackarid (LPS)-inducerad produktion av TNF α och IL-1 β i humana monocytter.

Cimzia innehåller inte någon Fc (kristalliserbart fragment)-region, vilket normalt finns på en fullständig antikropp, och fixerar därför inte komplementet eller orsakar antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet *in vitro*. Den inducerar inte heller apoptos *in vitro* i humana perifera monocyter eller lymfocyter från blod, eller neutrofil degranulering. Cimzia binder inte till reumatoid faktor (RF, en autoantikropp som interagerar med Fc-regionen på IgG-antikroppar), bildar inga immunkomplex med RF och är inte föremål för RF-beroende clearance via makrofager *in vitro*.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Cimzias effekt och säkerhet har utvärderats i 2 randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda kliniska studier på patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid artrit, diagnostiserade enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterier, RA-I (RAPID 1) och RA-II (RAPID 2). Patienterna hade ≥ 9 svullna och ömma leder vardera och hade aktiv RA sedan minst 6 månader före studiestart. Cimzia administrerades subkutant tillsammans med oralt metotrexat i minst 6 månader med oförändrade doser om minst 10 mg per vecka under 2 månader i båda studierna. Det finns ingen erfarenhet med kombination av Cimzia och andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) än metotrexat.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie (C-EARLY) bedömdes effekt och säkerhet av Cimzia hos DMARD-naiva vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit. Patienterna i C-EARLY studien var ≥ 18 år, hade ≥ 4 svullna och ömma leder vardera och var diagnostiserade med måttlig till svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit inom ett år (enligt definitionen i 2010 ACR/European League Against Rheumatism [EULAR] klassificeringskriterier). Patienterna hade en genomsnittlig tid sedan diagnos på 2,9 månader vid studiestart och var DMARD-naiva (inklusive metotrexat). I både Cimzia- och placeboarmen inleddes behandling med metotrexat vecka 0 (10 mg/vecka) och titrerades upp till maximal tolererad dos till vecka 8 (min 15 mg/vecka, max 25 mg/vecka tillåtet). Dosen bibehölls under hela studien (genomsnittlig dos av metotrexat efter vecka 8 för placebo och Cimzia var 22,3 mg/vecka respektive 21,1 mg/vecka).

Tabell 2 Beskrivning av de kliniska studierna

Studie-nummer	Antal patienter	Aktiv dosering	Syfte med studien
RA-I (52 veckor)	982	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg eller 400 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada. Co-primära effektmått: ACR 20 i vecka 24 och förändring från utgångsvärdet av mTSS i vecka 52.
RA-II (24 veckor)	619	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg eller 400 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada. Primärt effektmått: ACR 20 i vecka 24.
C-EARLY (till 52 veckor)	879	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada hos DMARD-naiva patienter. Primärt effektmål: andel patienter i bibehållen remission* i vecka 52.

mTSS: modified Total Sharp Score

*Bibehållen remission i vecka 52 definieras som DAS28 (ESR) $< 2,6$ i både vecka 40 och vecka 52.

Tecken och symptom

Resultaten från de kliniska studierna RA-I och RA-II visas i tabell 3. Statistiskt signifikant större ACR 20- och ACR 50-respons uppnåddes från vecka 1 respektive vecka 2 i båda studierna jämfört med placebo. Responsen bibehölls till vecka 52 (RA-I) och vecka 24 (RA-II). Av de 783 patienter som initialt randomiserades till aktiv behandling i RA-I fullföljde 508 patienter 52 veckor placebokontrollerad behandling och gick med i den öppna uppföljningsstudien. Av dessa fullföljde 427 patienter 2 års öppen uppföljning och exponerades således för Cimzia i totalt 148 veckor. Den observerade responsfrekvensen avseende ACR 20 var vid denna tidpunkt 91%. Minskningen (RA-I) från utgångsvärdet i DAS28 (ESR) var också signifikant större ($p<0,001$) i vecka 52 (RA-I) och vecka 24 (RA-II) jämfört med placebo och bibehölls under 2 år i den öppna uppföljningsstudien till RA-I.

Tabell 3 ACR-respons i de kliniska studierna RA-I och RA-II

	Studie RA-I metotrexat-kombination (24 och 52 veckor)		Studie RA-II metotrexat-kombination (24 veckor)	
Respons	Placebo + metotrexat N=199	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=393	Placebo + metotrexat N=127	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=246
ACR 20				
vecka 24	14%	59%**	9%	57%**
vecka 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
vecka 24	8%	37%**	3%	33%**
vecka 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
vecka 24	3%	21%**	1%	16%*
vecka 52	4%	21%**	N/A	N/A
Påtaglig klinisk respons ^a	1%	13%**		

Cimzia mot placebo: * $p\leq 0,01$; ** $p<0,001$

^a. Påtaglig klinisk respons (Major Clinical Response) definieras som uppnående av ACR 70-respons vid varje utvärdering under en 6-månaders-period
p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.
Responsen i procent är baserad på det antal patienter som bidrar med data (n) till det aktuella effektmåttet och tidpunkten, och detta antal kan skilja sig från N.

Både det primära och de sekundära effektmålen uppnåddes i C-EARLY studien. De viktigaste resultaten från studien presenteras i tabell 4.

Tabell 4 C-EARLY studien: procent patienter med bibehållen remission och bibehållen låg sjukdomsaktivitet i vecka 52

Respons	Placebo + metotrexat N=213	Cimzia 200 mg + metotrexat N=655
Bibehållen remission * (DAS28[ESR] < 2,6 i både vecka 40 och vecka 52)	15,0%	28,9%**
Bibehållen låg sjukdomsaktivitet (DAS28[ESR] ≤ 3,2 i både vecka 40 och vecka 52)	28,6%	43,8%**

*Primärt effektmål i C-EARLY studien (till vecka 52)

Fullt analys set. NRI (Non-responder Imputation) används där data saknas.

**Cimzia + metotrexat mot placebo + metotrexat: $p < 0,001$

p-värdet är baserat på en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling, region och tid sedan reumatoid artrit diagnos vid studiestart är inkluderat (≤ 4 månader mot > 4 månader)

Patienter i Cimzia + metotrexat-gruppen hade en större reduktion från studiestart i DAS 28 (ESR) jämfört med placebo + metotrexat-gruppen, vilket observerades så tidigt som i vecka 2 och bibehölls till vecka 52 ($p < 0,001$ vid varje besök). Bedömningar av remission (DAS28 [ESR] $< 2,6$), låg sjukdomsaktivitet (Low Disease Activity) (DAS28 [ESR] $\leq 3,2$), ACR 50 och ACR70 vid varje besök visade att behandling med Cimzia + metotrexat ledde till snabbare och större behandlingssvar än vid behandling med placebo + metotrexat. Resultaten hos DMARD-naiva patienter kvarstod under 52 veckors behandling.

Radiografisk respons

I RA-I utvärderades strukturell ledskada med röntgen och uttrycktes som förändring i mTSS och dess komponenter, antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalten (joint space narrowing, JSN, score), i vecka 52 jämfört med utgångsvärdet. Patienter som behandlades med Cimzia visade signifikant mindre progression sett med röntgen än patienter som fick placebo i vecka 24 och vecka 52 (se tabell 5). I placebo-gruppen visade 52% av patienterna ingen progression (mTSS $\leq 0,0$) med röntgen i vecka 52 jämfört med 69% i den grupp som behandlades med Cimzia 200 mg.

Tabell 5 Förändringar under 12 månader i RA-I

	Placebo + metotrexat N=199 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat N=393 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat – Placebo + metotrexat Medelskillnad
mTSS			
vecka 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosion score			
vecka 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN score			
vecka 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-värden var $< 0,001$ för både mTSS och erosion score (antal erosioner) samt $\leq 0,01$ för JSN score (minskning av ledspalten). En ANCOVA anpassades till den rankade förändringen från utgångsvärdet för varje mätning med region och behandling som faktorer och rankat utgångsvärde som en kovariat.

Av de 783 patienter som initialt randomiserades till aktiv behandling i RA-I fullföljde 508 patienter 52 veckor placebokontrollerad behandling och gick med i den öppna uppföljningsstudien. Bibehållen hämning av progressionen av strukturell skada visades i en undergrupp med 449 av dessa patienter som fullföljde minst 2 års behandling med Cimzia (RA-I och öppen uppföljningsstudie) och som hade data som gick att utvärdera vid tidpunkten för 2 års behandling.

I den kliniska studien C-EARLY, hämmades progression sett med röntgen hos patienter som behandlades med Cimzia + metotrexat mer än hos patienter som fick placebo + metotrexat i vecka 52 (se tabell 6). I placebo + metotrexat-gruppen visade 49,7% av patienterna ingen progression med röntgen (förändring i mTSS $\leq 0,5$) i vecka 52 jämfört med 70,3% i den grupp som behandlades med Cimzia + metotrexat ($p < 0,001$).

Tabell 6 Radiografiska förändringar i vecka 52 i C-EARLY studien

	Placebo + metotrexat N=163 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat N=528 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat – Placebo + metotrexat Skillnad*
mTSS			
vecka 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erosion score			
vecka 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN score			
vecka 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografiskt set med linjär extrapolering.

*Hodges-Lehmann punktestimat av skillnad och 95% asymptotiskt (Moses) konfidensintervall.

**Cimzia + metotrexat mot placebo + metotrexat: $p < 0,001$. p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på en ANCOVA modell med behandling, region och tid sedan reumatoid artrit diagnos vid studiestart som faktorer i modellen (≤ 4 månader mot > 4 månader) och rankat värde innan start av behandlingen som kovariat.

Respons beträffande fysisk funktion samt hälsorelaterade resultat

I RA-I och RA-II rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikanta förbättringar av fysisk funktion utvärderat med Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) och av trötthet rapporterad med hjälp av Fatigue Assessment Scale (FAS) från vecka 1 och till slutet av studierna jämfört med placebo. I båda kliniska studierna rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikant större förbättring i SF-36 Physical and Mental Component Summaries och alla domänpoängen. Förbättring av fysiska funktioner och HRQoL bibehölls i 2 år i den öppna uppföljningsstudien till RA-I. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade statistiskt signifikant förbättring i Work Productivity Survey jämfört med placebo.

I den kliniska studien C-EARLY, rapporterades signifikanta förbättringar avseende smärta i vecka 52 för patienter som behandlats med Cimzia + metotrexat jämfört med placebo + metotrexat (-48,5 mot -44 (minsta kvadrat medelvärde) ($p < 0,05$)). Utvärderingen av smärta gjordes med hjälp av PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain).

DoseFlex studien

Cimzias effekt och säkerhet vid två olika dosregimer (200 mg varannan vecka respektive 400 mg var fjärde vecka) jämfört med placebo har studerats i en 18 veckor, öppen ”run-in” och 16 veckor randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie i vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit diagnostiserade enligt ACR-kriterier och med en otillräcklig respons till metotrexat.

Patienterna fick en startdos om 400 mg Cimzia, vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka under den inledande öppna delen av studien. Patienter som svarat på behandlingen (uppnådde ACR 20) vecka 16, randomiserades vecka 18 till 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo i kombination med metotrexat under ytterligare 16 veckor (total studietid: 34 veckor). De tre grupperna var välbalanserade avseende kliniskt svar under den aktiva ”run-in” perioden (ACR 20: 83-84% vecka 18).

Studiens primära effektmått var ACR 20 respons vid vecka 34. Resultaten vecka 34 finns i tabell 7. Båda behandlingsregimerna med Cimzia visade fortsatt kliniskt svar som var statistiskt signifikant jämfört med placebo vid vecka 34. Effektmåttet ACR 20 uppnåddes för både 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg Cimzia var fjärde vecka.

Tabell 7 ACR svar för DoseFlex studien vecka 34

Behandlingsregim vecka 0 till 16	Cimzia 400 mg + metotrexat vecka 0, 2 och 4, därefter Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka		
Randomiserad, dubbelblind behandlingsregim vecka 18 till 34	Placebo + metotrexat N=69	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=70	Cimzia 400 mg + metotrexat var fjärde vecka N=69
ACR 20 p-värde*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-värde*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-värde*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: ej tillämpligt

*p-värden för jämförelse av behandlingarna (Cimzia 200 mg jämfört med placebo och Cimzia 400 mg jämfört med placebo) är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling är inkluderat.

Axial spondylartrit (subpopulationer av icke-radiografisk axial spondylartrit och ankyloserande spondylit)

AS001

Effekt och säkerhet hos Cimzia har utvärderats i en, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (AS001) med 325 patienter ≥ 18 år gamla med aktiv axial spondylartrit som debuterat i vuxen ålder och som pågått i minst 3 månader, definierat enligt Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Criteria för klassificering av axial spondylartrit. Populationen av patienter med axial spondylartrit innefattade subpopulationer med och utan (icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)) radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (AS) (även kallad radiografisk axial spondylartrit). Patienterna hade aktiv sjukdom, definierat enligt Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , ryggsmärta ≥ 4 på en Numerical Rating Scale (NRS) från 0 till 10 och förhöjt CRP eller tecken på sakroiliit på magnetresonanstomografi (MR). Patienterna skulle ha varit intoleranta mot, eller haft ett otillräckligt svar på åtminstone en NSAID. Totalt 16% av patienterna hade tidigare exponerats för TNF-antagonist. Patienterna behandlades med en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 (för båda behandlingsgrupperna) eller placebo, följt av antingen 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo. Totalt 87,7% av patienterna fick parallell behandling med NSAID. Den primära effektvariabeln var respons på ASAS20 vid vecka 12.

Den 24 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade behandlingsperioden i studien följdes av en 24-veckors dosblind period och en 156-veckors öppen behandlingsperiod. Maximal varaktighet av studien var 204 veckor. Alla patienter fick Cimzia, både i den dosblinda och i den öppna uppföljningsperioden. Totalt 199 patienter (61,2% av de randomiserade patienterna) fullföljde studien fram till vecka 204.

Utfall avseende primärt effektmått

I AS001-studien erhöles respons på ASAS20 vid vecka 12 hos 58% av patienterna som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och hos 64% av patienterna som fick 400 mg Cimzia var fjärde vecka jämfört med 38% av patienterna som fick placebo ($p < 0,01$). I den totala populationen var andelen patienter som svarade på ASAS20 kliniskt relevant och signifikant högre vid varje besök från vecka 1 till vecka 24 ($p \leq 0,001$ vid varje besök) för behandlingsgrupperna som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg Cimzia var fjärde vecka jämfört med placebo. Vid vecka 12 och 24 var andelen patienter med ett ASAS40 svar större i grupperna behandlade med Cimzia jämfört med placebo.

Liknande resultat erhöles både i subpopulationerna med ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit. Hos kvinnliga patienter skilde sig inte ASAS20-svaret statistiskt signifikant jämfört med placebo förrän efter vecka 12.

Förbättringar i ASAS 5/6, partiell remission och BASDAI-50 var statistiskt signifikanta vid vecka 12 och vecka 24 och upprätthölls till vecka 48 i den totala populationen liksom i subpopulationerna. Utfallet avseende primärt effektmått i AS001-studien visas i Tabell 8.

Av de patienter som var kvar i studien bibehölls förbättringar av alla tidigare nämnda primära effektmått fram till vecka 204 i den totala populationen liksom i subpopulationerna.

Tabell 8 Utfall avseende primärt effektmått i den kliniska studien AS001 (procent av patienterna)

Parametrar	Ankyloserande spondylit		Icke-radiografisk axial spondylartrit		Axial spondylartrit Hela populationen	
	Placebo N=57	Cimzia alla dos- regimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alla dos- regimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alla dos- regimer ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Vecka 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Vecka 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Vecka 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Vecka 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Vecka 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Vecka 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Partiell remission^(c,d)						
Vecka 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Vecka 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
Vecka 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Vecka 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia alla dosregimer = data från Cimzia 200 mg administrerad varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4 samt Cimzia 400 mg administrerad var 4:e vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4

^(b) Resultat från randomiserade patienter

^(c) p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.

^(d) Fullt analys set

NA = ej tillgängligt

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs placebo

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

Rörlighet i ryggraden

Rörligheten i ryggraden utvärderades i den dubbelblinda placebokontrollerade perioden med hjälp av BASMI vid flera tidpunkter inklusive baseline, vecka 12 och vecka 24. Kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta skillnader hos patienter behandlade med Cimzia jämfört med patienter behandlade med placebo påvisades vid varje besök efter baseline. Skillnaden mot placebo tenderade att vara större hos patienter med nr-axSpA än hos subpopulationen med AS, vilket skulle kunna bero på mindre kronisk strukturell skada hos patienter med nr-axSpA.

Förbättringen av BASMI linear score som uppnåts vid vecka 24 bibehölls till vecka 204 för de patienter som var kvar i studien.

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterade utfall

I AS001-studien rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikanta förbättringar av fysisk funktion utvärderad enligt BASFI, och med avseende på smärta utvärderad enligt Total och Nattlig Ryggsmärta NRS-skolor, jämfört med placebo. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade signifikanta förbättringar jämfört med placebo, med avseende på trötthet (fatigue), rapporterat via BASDAI-fatigue delfrågan, hälsorelaterad livskvalitet mätt via ankyloserande spondylit QoL (ASOoL) och SF-36 Physical and Mental Component Summaries-skolorna och alla delvärden. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade signifikanta förbättringar av axial spondylartrit-relaterad produktivitet i arbete och i hushållsarbete, rapporterat via Work Productivity Survey, jämfört med patienter som behandlats med placebo. För de patienter som var kvar i studien bibehölls förbättringarna av alla tidigare nämnda effektmått i hög utsträckning till vecka 204.

Hämning av inflammation utvärderat med magnetröntgen (MR)

I en röntgensubstudie av 153 patienter undersöktes tecken på inflammation med MR vid vecka 12 och uttryckt som förändring från baseline i SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) poäng för sacroiliacalederna och ASSpiMRI-a poäng enligt Berlinmetoden för ryggraden. Signifikant förhindrande av tecken på inflammation i både sacroiliacalederna och ryggraden observerades vid vecka 12 hos patienter behandlade med Cimzia (alla dosgrupper), i den totala axial spondylartrit populationen liksom i subpopulationer av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit. Av de patienter som var kvar i studien, och som hade värden både vid baseline och vecka 204, bibehölls i stor utsträckning hämningen av tecken på inflammation i både sacroiliacalederna (n=72) och ryggraden (n=82) fram till vecka 204 i den totala axial spondylartrit populationen liksom i både AS och nr-axSpA subpopulationerna.

C-OPTIMISE

Effekt och säkerhet av dosminskning och utsättning av behandling hos patienter med varaktig remission bedömdes hos vuxna patienter (i åldern 18–45 år) med tidig aktiv axSpA (symtomens varaktighet mindre än 5 år), ASDAS-poäng $\geq 2,1$ (och liknande inklusionskriterier för sjukdom som i AS001-studien), som haft otillräckligt svar på minst två NSAID eller haft en intolerans eller kontraindikation mot NSAID. Patienterna tillhörde såväl axSpA-subpopulationerna AS som nr-axSpA och inkluderades i en öppen 48-veckors inkörningsperiod (del A) under vilken de alla fick tre laddningsdoser på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka från vecka 6 till vecka 46.

Patienter som uppnådde varaktig remission (definierad som inaktiv sjukdom [ASDAS $< 1,3$] under en period på minst 12 veckor) och förblev i remission vid vecka 48 randomiserades till del B och fick antingen 200 mg Cimzia varannan vecka (n=104), 200 mg Cimzia var fjärde vecka (dosminskning, n=105) eller placebo (utsättning av behandling, n=104) i 48 veckor.

Den primära effektvariabeln var den andel patienter som inte upplevde ett skov under del B.

Patienter som upplevde ett skov under del B, dvs. hade ASDAS $\geq 2,1$ vid två på varandra följande besök eller ASDAS $> 3,5$ vid något besök under del B, fick undsättningsbehandling bestående av 200 mg Cimzia varannan vecka i minst 12 veckor (med en laddningsdos om 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 för placebobehandlade patienter).

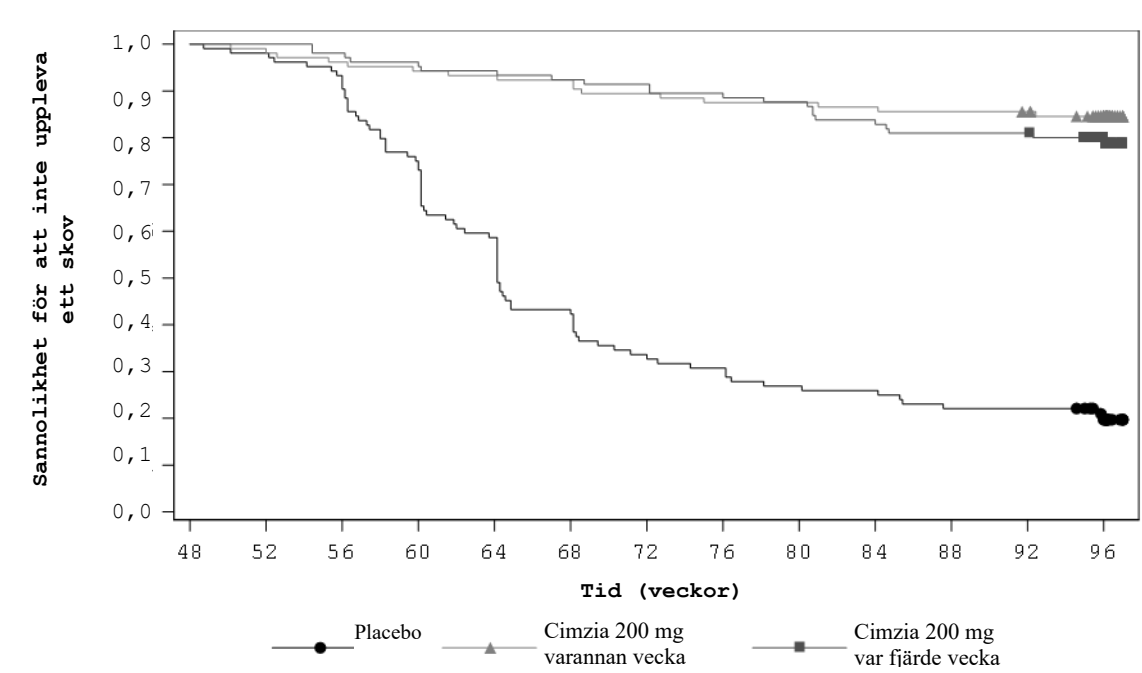
Kliniskt svar

Andelen patienter som uppnådde varaktig remission vid vecka 48 i del A var 43,9 % av den totala axSpA-populationen och var liknande i subpopulationerna nr-axSpA (45,3 %) och AS (42,8 %).

Av de patienter som randomiserades till del B (n=313) upplevde en statistiskt signifikant ($p < 0,001$, NRI) större andel inget skov när de fortsatte behandlingen med 200 mg Cimzia varannan vecka (83,7 %) eller 200 mg Cimzia var fjärde vecka (79,0 %) jämfört med utsättning av behandling (20,2 %).

Skillnaden i tiden till skov mellan gruppen med behandlingsutsättning och någondra av de grupper som fick behandling med Cimzia var statistiskt signifikant ($p < 0,001$ i varje jämförelse) och kliniskt betydelsefull. I placebogruppen började skov förekomma ungefär 8 veckor efter utsättning av Cimzia, och merparten av skoven inträffade inom 24 veckor efter utsättning av behandling (figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över tid till skov



Patienter för vilka data saknas betraktades som icke-svaranden (NRI; Non-responder imputation).

Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

Anm.: Tid till skov definierades som tiden från randomiseringdatumet till det datum skovet inträffade.

För studiedeltagare som inte hade ett skov uteslöts tiden till skov vid datumet för besöket vecka 96.

Kaplan-Meier-grafen kortades ned till 97 veckor när $< 5\%$ av deltagarna var kvar i studien.

Resultat för del B visas i tabell 9.

Tabell 9 Bibehållande av kliniskt svar i del B vid vecka 96

Effektmått	Placebo (utsättning av behandling) n=104	200 mg CIMZIA varannan vecka n=104	200 mg CIMZIA var fjärde vecka n=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Del B baseline (vecka 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
vecka 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Del B baseline (vecka 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
vecka 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI förändring från del B baseline (vecka 48), minsta kvadrat-medelvärde (SE)²			

Effektmått	Placebo (utsättning av behandling) n=104	200 mg CIMZIA varannan vecka n=104	200 mg CIMZIA var fjärde vecka n=105
vecka 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS förändring från del B baseline (vecka 48), minsta kvadrat-medelvärde (SE)²			
vecka 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Patienter för vilka data saknas betraktades som icke-svaranden (NRI; Non-responder imputation).

Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

² Med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM). Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

ASDAS-MI = Skalan för avsevärd förbättring av ankyloserande spondylit-aktivitet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement); ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40 = ASAS40 % svarkriterium; SE = standardfel;

Anm.: Avsevärd förbättring enligt ASDAS definieras som en minskning från baseline $\geq 2,0$.

Anm.: Del A baseline användes som referensvärde för att fastställa kliniska förbättringsvariabler enligt ASDAS och ASAS-variabler

* Nominellt $p < 0,001$, CIMZIA jämfört med placebo

Hämning av inflammation utvärderat med magnetröntgen (MR)

I del B bedömdes tecken på inflammation med MR vid vecka 48 och vid vecka 96 uttryckt som förändringar från baseline i SIJ SPARCC- och ASSpiMRI-a-poäng enligt Berlinmetoden. Patienter som hade en varaktig remission vid vecka 48 hade ingen eller en väldigt låg nivå av inflammation, och ingen betydelsefull ökning av inflammation observerades vid vecka 96 oavsett vilken behandlingsgrupp de tillhörde.

Återbehandling av patienter som får ett skov

I del B fick 70 % (73/104) av de patienter som fick placebo, 14 % (15/105) av de patienter som fick 200 mg Cimzia var fjärde vecka och 6,7 % (7/104) av de patienter som fick 200 mg Cimzia varannan vecka ett skov efter vilket de behandlades med 200 mg Cimzia varannan vecka.

Av de 15 patienter som fick skov i gruppen som fick 200 mg Cimzia var fjärde vecka genomgick samtliga patienter 12 veckors undsättningsbehandling med Cimzia och hade tillgängliga ASDAS-data, varav 12 (80 %) enligt ASDAS hade låg eller inaktiv sjukdomsaktivitet (dvs. samtliga ASDAS $< 2,1$) 12 veckor efter att de åter börjat få den öppna behandlingen.

Av de 73 patienter som fick skov i gruppen för behandlingsutsättning genomgick 71 patienter 12 veckors undsättningsbehandling med Cimzia och hade tillgängliga ASDAS-data, varav 64 (90 %) enligt ASDAS hade låg eller inaktiv sjukdomsaktivitet (dvs. samtliga ASDAS $< 2,1$) 12 veckor efter att de åter börjat få den öppna behandlingen.

Utifrån resultaten från C-OPTIMISE kan en dosminskning hos patienter med varaktig remission ett år efter behandling med Cimzia övervägas (se avsnitt 4.2). Utsättning av behandling med Cimzia är förknippat med en hög risk för skov.

Icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

Effekt och säkerhet för Cimzia utvärderades i en 52 veckor lång randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterstudie (AS0006) hos 317 patienter ≥ 18 år med axial spondylartrit som debuterat i vuxen ålder och ryggsmärta som pågått i minst 12 månader. Patienter skulle uppfylla ASAS-kriterierna för nr-axSpA (ingen familjehistorik och bra svar på NSAID) och ha haft objektiva tecken på inflammation påvisat med nivåer av C-reaktivt protein (CRP) över den övre normalgränsen och/eller sakroiliit på magnetresonanstomografi (MR) som är tecken på inflammatorisk sjukdom [positivt CRP ($> \text{ULN}$) och/eller positiv MR] men utan definitiva radiografiska tecken på strukturell skada i sakroiliakalederna. Patienter hade aktiv sjukdom definierat enligt BASDAI ≥ 4 och ryggsmärta

≥ 4 på NRS från 0 till 10. Patienter skulle ha varit intoleranta mot eller haft ett otillräckligt svar på minst två NSAID. Patienterna behandlades med placebo eller en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka. Användning och dosjustering av standardvård (t.ex. NSAID, DMARD, kortikosteroider och analgetika) tilläts när som helst. Den primära effektvariabeln var poäng enligt skalan för större förbättring av ankyloserande spondylit-aktivitet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) vid vecka 52. ASDAS-MI-respons definierades som en ASDAS-minskning (förbättring) $\geq 2,0$ i förhållande till baseline eller resultat med lägsta möjliga poäng. ASAS 40 var ett sekundärt effektmått. Vid baseline hade 37 % och 41 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet ($ASDAS \geq 2,1, \leq 3,5$) och 62 % och 58 % av patienterna hade en mycket hög sjukdomsaktivitet ($ASDAS > 3,5$) i CIMZIA-gruppen respektive placebogruppen.

Kliniskt svar

Studie AS0006, utförd med patienter utan radiografiska tecken på inflammation i sakroiliakalederna, bekräftade effekten som tidigare uppvisats i denna undergrupp i AS001-studien.

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med Cimzia uppnådde ASDAS-MI-respons vid vecka 52 jämfört med patienterna som behandlades med placebo. Patienter som behandlades med Cimzia hade även förbättringar jämfört med placebo i flera komponenter av axial spondylartrit-aktivitet, inklusive CRP. Vid både vecka 12 och 52 var ASAS 40-responserna signifikant bättre än för placebo. De huvudsakliga resultaten visas i tabell 10.

Tabell 10: ASDAS-MI- och ASAS 40-responser i AS0006 (procentandel av patienter)

Parametrar	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg varannan vecka N = 159
ASDAS-MI Vecka 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Vecka 12	11 %	48 %*
Vecka 52	16 %	57 %*

^a Cimzia administrerat varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vid vecka 0, 2 och 4.

* $p < 0,001$

Alla procentandelar återspeglar andelen patienter som svarade i den fullständiga analysuppsättningen.

Vid vecka 52 var procentandelen av patienter som uppnådde inaktiv sjukdom enligt ASDAS ($ASDAS < 1,3$) 36,4 % i Cimzia-gruppen jämfört med 11,8 % i placebogruppen.

Vid vecka 52 uppvisade patienter som behandlades med Cimzia en kliniskt betydelsefull förbättring enligt MASES jämfört med placebo (genomsnittlig LS-förändring från baseline -2,4 respektive -0,2).

Psoriasisartrit

Effekt och säkerhet av Cimzia utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie (PsA001) med 409 patienter ≥ 18 år som drabbats av psoriasisartrit i vuxen ålder och med aktiv psoriasisartrit under minst 6 månader enligt CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterierna. Patienterna hade ≥ 3 svullna och ömma leder och förhöjda nivåer av akutfasreaktanter. Patienterna hade även aktiv hudpsoriasis eller dokumenterad sjukdomshistoria och hade inte svarat på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD). Tidigare behandling med en TNF-antagonist var tillåtet och 20% av patienterna hade tidigare behandlats med TNF-antagonister. Patienterna fick en startdos med 400 mg Cimzia vecka 0, 2 och 4 (för båda behandlingsgrupperna) eller placebo och därefter 200 mg Cimzia varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka eller placebo varannan vecka. Andelen patienter som fick samtidig behandling med NSAID och konventionell DMARD var 72,6% respektive 70,2%. De två primära effektmåten var andelen patienter som uppnådde ACR 20 svar vecka 12 och förändring från baseline med avseende på mTSS (modified Total Sharp Score) vecka 24. Effekt och säkerhet av Cimzia för patienter med

psoriasisartrit och vars dominerande symtom var sacroilitis eller axiell spondylartrit har inte utvärderats separat.

Den 24 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade behandlingsperioden i studien följdes av en 24-veckors dosblind period och en 168-veckors öppen behandlingsperiod. Maximal varaktighet av studien var 216 veckor. Alla patienter fick Cimzia, både i den dosblinda och i den öppna uppföljningsperioden. Totalt 264 patienter (64,5%) fullföljde studien fram till vecka 216.

ACR svar

Patienter som behandlats med Cimzia hade statistiskt signifikant högre ACR 20 svar vecka 12 och vecka 24 jämfört med placebobehandlade patienter ($p < 0,001$). Andelen patienter med ACR 20 svar var kliniskt relevant för behandlingsgrupperna med 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg var fjärde vecka jämfört med placebo vid varje besök efter baseline till och med vecka 24 (nominellt $p \leq 0,001$ vid varje besök). Patienter som behandlats med Cimzia hade även signifikant förbättring avseende ACR 50 och 70 svar. Förbättring avseende parametrar karaktäristiska för perifer aktiv psoriasisartrit (t ex antalet svullna leder, antalet ömma leder, daktylit och entesit) sågs hos Cimziabehandlade patienter (nominellt p -värde $< 0,01$) vecka 12 och vecka 24.

Viktiga effektmått från den kliniska studien PsA001 finns i tabell 11.

Tabell 11 Viktiga effektmått för den kliniska studien PsA001 (procent av patienterna)

Respons	Placebo N=136	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Vecka 12	24%	58%**	52%**
Vecka 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Vecka 12	11%	36%**	33%**
Vecka 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Vecka 12	3%	25%**	13%*
Vecka 24	4%	28%**	24%**
Respons	Placebo N=86	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
Vecka 12	14%	47%***	47%***
Vecka 24	15%	62%***	61%***
Vecka 48	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia dos administrerad varannan vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

^(b) Cimzia dos administrerad var fjärde vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

^(c) Patienter med minst 3% psoriasis BSA vid baseline

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

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

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

Resultat från randomiserade populationer. Behandlingsskillnader: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (och motsvarande 95% konfidensintervall samt p -värde) har utvärderats enligt ett tvåsidigt Wald asymptotiskt standardfelstest. NRI (Non-responder Imputation) används för patienter som missat behandling eller där data saknas.

Av 273 patienter som randomiserats till 200 mg Cimzia varannan vecka eller 400 mg Cimzia var fjärde vecka var 237 (86,6%) fortfarande kvar på denna behandling vecka 48. Av de 138 patienter som randomiserats till 200 mg Cimzia varannan vecka hade 92, 68 respektive 48 stycken ACR 20, ACR 50 respektive ACR 70 svar vid vecka 48. Av de 135 patienter som randomiserats till 400 mg Cimzia var fjärde vecka hade 89, 62 respektive 41 stycken ACR 20, ACR 50 respektive ACR 70 svar.

Av de patienter som var kvar i studien bibehölls ACR 20, 50 och 70 svaret fram till vecka 216. Detta var också fallet för andra parametrar för perifer aktivitet (t ex antal svullna leder, antal ömma leder, daktylit och entesit)

Radiografisk utvärdering

I den kliniska studien PsA001, gjordes en radiografisk utvärdering avseende utveckling av strukturella skador som uttrycktes som förändring av mTSS (modified Total Sharp Score) och dess komponenter ES (Erosion Score) och JSN (joint Space Narrowing Score) vid vecka 24 jämfört med baseline. mTSS skalan var modifierad för psoriasisartrit genom att inkludera även de distala interfalangeallederna i handen. Cimziabehandlingen motverkade utvecklingen av strukturella skador jämfört med placebo vecka 24 mätt som förändring från baseline i total mTSS poäng (LSmedel [$\pm$ SE] poäng: 0,28 [$\pm$ 0,07] i placebogruppen jämfört med 0,06 [$\pm$ 0,06] i samtliga Cimzia behandlingsgrupper; $p=0,007$). Den motverkade utvecklingen av strukturella skador kvarstod vid behandling med Cimzia upp till vecka 48 för de subgrupper av patienter som hade en högre risk för strukturella skador (patienter med mTSS poäng vid baseline på >6). Den motverkade utvecklingen av strukturella skador var ytterligare bibehållen upp till vecka 216 för patienter som var kvar i studien.

Fysiskt funktionssvar och hälsorelaterade utfall

I den kliniska studien PsA001, rapporterades signifikanta förbättringar avseende fysiska funktionstest för patienter som behandlats med Cimzia jämfört med placebo. Utvärderingen gjordes med hjälp av HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) för smärta utvärderat enligt PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain) och trötthet (fatigue) rapporterat enligt FAS (Fatigue Assessment Scale). För patienter behandlade med Cimzia rapporterades signifikanta förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet (QoL) jämfört med placebo. Utvärderingen gjordes enligt psoriasisartrit livskvalitet (PsAQoL) och SF-36 Physical and Mental Components och med psoriasisartrit relaterad produktivitet i arbete och i hushållsarbete, rapporterat via Work Productivity Survey. Förbättringar av alla tidigare nämnda effektmått bibehölls fram till vecka 216.

Plackpsoriasis

Cimzias effekt och säkerhet har utvärderats i 2 placebokontrollerade studier (CIMPASI-1 och CIMPASI-2) och en placebo- och aktivt kontrollerad studie (CIMPACT) hos patienter ≥ 18 år med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis under minst 6 månader. Patienter hade en PASI-poäng (Psoriasis Area and Severity Index, index av drabbad yta och grad av psoriasis) ≥ 12 , BSA-involvering (Body Surface Area, kroppsytan) $\geq 10\%$, PGA (Physician's Global Assessment, läkarnas globala skattningsmetod) ≥ 3 , och var i behov av systemisk terapi och/eller fototerapi och/eller fotokemoterapi. Patienter som var "primary non-responders", d.v.s. inte visade terapeutiskt svar på någon tidigare biologisk behandling (definierat som inget svar inom de första 12 veckornas behandling) var exkluderade från fas III-studierna (CIMPASI-1, CIMPASI-2 och CIMPACT). I CIMPACT-studien utvärderades Cimzias effekt och säkerhet jämfört med etanercept.

I studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 var de co-primära effektmåten andelen med patienter som uppnådde PASI 75 och PGA "läkt" eller "nästan läkt" (med minst en 2-poängsreduktion från baseline) vecka 16. I CIMPACT-studien var det primära effektmåttet andelen med patienter som uppnådde PASI 75 vecka 12. PASI 75 och PGA vecka 16 var viktiga sekundära effektmått. PASI 90 vecka 16 var ett viktigt sekundärt effektmått i alla 3 studier.

CIMPASI-1 och CIMPASI-2 utvärderades 234 patienter respektive 227 patienter. I båda studier randomiserades patienter till placebo eller 200 mg Cimzia varannan vecka (efter en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4) eller 400 mg Cimzia varannan vecka. Vid vecka 16 fortsatte patienter som randomiserats till Cimzia och som uppnådde en PASI 50-respons att få Cimzia upp till vecka 48 med samma randomiserade dos. Patienter som ursprungligen randomiserats till placebo och som uppnått PASI 50-respons men inte PASI 75-respons vecka 16 fick 200 mg Cimzia varannan vecka (med laddningsdos 400 mg Cimzia vecka 16, 18 och 20). Patienter med otillräckligt svar vecka 16 (patienter som inte uppnått PASI 50) hade möjlighet att få 400 mg Cimzia varannan vecka med öppen behandling under högst 128 veckor.

CIMPACT-studien utvärderade 559 patienter. Patienter randomiserades till placebo eller 200 mg Cimzia varannan vecka (efter en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4) eller 400 mg Cimzia varannan vecka upp till vecka 16, eller 50 mg etanercept två gånger per vecka, fram till vecka 12. Patienter som ursprungligen randomiserats till Cimzia som uppnådde en PASI 75-respons vecka 16 randomiserades igen baserat på deras ursprungliga doseringsschema. Patienter på 200 mg Cimzia varannan vecka randomiserades igen till 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo. Patienter på 400 mg Cimzia varannan vecka randomiserades igen till 400 mg Cimzia varannan vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo. Patienter utvärderades dubbelblindat och placebokontrollerat till och med vecka 48. Patienter som inte uppnådde en PASI 75-respons vecka 16 gick in i en "escape"-arm och fick 400 mg Cimzia varannan vecka med öppen behandling under högst 128 veckor.

I alla tre studier följdes den blindade 48 veckor långa underhållsperioden av en 96 veckor lång öppen behandlingsperiod för patienter som uppnådde PASI 50-respons vid vecka 48. Alla dessa patienter, inklusive de som fick Cimzia 400 mg varannan vecka, påbörjade den öppna perioden med Cimzia 200 mg varannan vecka.

Patienterna var huvudsakligen män (64 %) och vita (94 %), med en genomsnittlig ålder på 45,7 år (18 till 80 år). Av dessa var 7,2 % ≥ 65 år. Av de 850 patienter som randomiserats till placebo eller Cimzia i dessa placebokontrollerade studier var 29 % av patienterna behandlingsnaiva för tidigare systemisk terapi för psoriasisbehandling. 47 % hade fått tidigare fototerapi eller fotokemoterapi och 30 % hade fått tidigare biologisk terapi för behandling av psoriasis. Av de 850 patienterna hade 14 % fått minst en TNF-antagonist, 13 % hade fått en anti-IL-17 och 5 % hade fått en anti-IL-12/23. 18 % av patienter rapporterade tidigare psoriasisartrit vid baseline. Genomsnittlig PASI-poäng vid baseline var 20 och varierade mellan 12 och 69. PGA-poäng vid baseline varierade mellan måttlig (70 %) och svår (30 %). Genomsnittlig BSA vid baseline var 25 % och varierade mellan 10 % och 96 %.

Kliniskt svar vid vecka 16 och 48

De viktigaste resultaten av studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 visas i tabell 12.

Tabell 12: Kliniskt svar i studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 vid vecka 16 och vecka 48

Tabell 12: Kliniskt svar i studier för CIMPASI-1 och CIMPASI-2 vid vecka 16 och vecka 48					
	Vecka 16			Vecka 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA läkt eller nästan läkt ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N= 91	Cimzia 400 mg Q2W N= 87
PGA läkt eller nästan läkt ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

^{a)} 200 mg Cimzia administrerades varannan vecka, vilket föregicks av en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5-kategoriskala. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av plackett och ingen till minimal fokal fjällning.

* Cimzia jämfört med placebo: $p < 0,0001$.

Svarsfrekvenser och p-värden för PASI och PGA uppskattades baserat på en logistisk regressionsmodell där data som saknas imputerades genom att använda multipla imputationer baserat

på MCMC-metoden (Markov Chain Monte Carlo). Försöksperson i "escape"-arm eller som avbröt studien (eftersom de inte uppnådde PASI 50-respons) räknades som "non-responder" vecka 48. Resultat är från den randomiserade populationen.

Huvudresultaten av CIMPACT-prövningen visas i tabell 13.

Tabell 13: Kliniskt svar i CIMPACT-studie vecka 12 och vecka 16

	Vecka 12				Vecka 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5 %	61,3 %*	66,7 %*	53,3 %	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1 %	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA läkt eller nästan läkt ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} 200 mg Cimzia administrerades varannan vecka, vilket föregicks av en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5-kategoriskala. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av placket och ingen till minimal fokal fjällning.

* Cimzia jämfört med placebo: $p < 0,0001$.

§ Doseringsschemat med 200 mg Cimzia jämfört med etanercept 50 mg två gånger i veckan visade ekvivalens/"non-inferiority" (skillnad mellan etanercept och 200 mg Cimzia varannan vecka var 8,0 %, 95 % CI -2,9; 18,9) baserat på en förspecificerad ekvivalensmarginal på 10 %.

§§ Cimzia 400 mg varannan vecka, jämfört med etanercept 50 mg två gånger i veckan, visade överlägsenhet ($p < 0,05$)

** Cimzia vs Placebo $p < 0,001$. Responsfrekvenser och p-värden baserade på en logistisk regressionsmodell.

** Cimzia jämfört med Placebo $p < 0,001$. Responsfrekvenser och p-värden baserade på en logistisk regressionsmodell.

Saknade data imputerades med användning av multipel imputation baserat på MCMC-metoden. Resultaten är från den randomiserade populationen.

I alla 3 studier var responsfrekvensen för PASI 75 signifikant större för Cimzia jämfört med placebo med början med vecka 4.

Båda Cimzia-doser visade effekt jämfört med placebo oavsett ålder, kön, kroppsvikt, kroppsmasseindex (body mass index, BMI), psoriasisjukdomens varaktighet, tidigare systemisk behandling och tidigare behandling med biologiska läkemedel.

Bibehållande av respons

I en integrerad analys av CIMPASI-1 och CIMPASI-2, bland patienter som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 och fick 400 mg Cimzia varannan vecka (N=134 av 175 randomiserade patienter) eller 200 mg Cimzia varannan vecka (N=132 av 186 randomiserade patienter) var frekvenserna för bibehållande av respons vid vecka 48 98,0 % respektive 87,5 %. Bland patienter med PGA som var läkt eller nästan läkt vid vecka 16 och som fick 400 mg Cimzia varannan vecka (N=103 av 175) eller 200 mg Cimzia varannan vecka (N=95 av 186) var frekvenserna för bibehållande av respons vid vecka 48 85,9 % respektive 84,3 %.

Efter ytterligare 96 veckors öppen behandling (vecka 144) utvärderades bibehållandet av respons. 21 % av de randomiserade patienterna kunde inte följas upp vid vecka 144. Ungefär 27 % av de patienter som fullföljde studien och påbörjade den öppna behandlingen (vecka 48–144) med Cimzia 200 mg varannan vecka fick doshöjning till Cimzia 400 mg varannan vecka för bibehållande av respons. I en analys där alla patienter med behandlingssvikt betraktades som icke-svaranden var bibehållandet av respons i behandlingsgruppen som fick Cimzia 200 mg varannan vecka efter ytterligare 96 veckors öppen behandling 84,5 % för resultatmättet PASI 75 för studiepatienter som

uppnådde respons vid vecka 16 och 78,4 % för resultatmättet PGA läkt eller nästan läkt. Bibehålladet av respons i behandlingsgruppen som fick Cimzia 400 mg varannan vecka och som påbörjade den öppna perioden med Cimzia 200 mg varannan vecka var 84,7 % för PASI 75 för studiepatienter som uppnådde respons vid vecka 16 och 73,1 % för PGA läkt eller nästan läkt.

Dessa responsfrekvenser var baserade på en logistisk regressionsmodell där data som saknas imputerades för 48 eller 144 veckor genom att använda multipla imputationer (MCMC-metoden) i kombination med NRI vid behandlingssvikt.

I CIMPACT-studien, bland de som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 som fick 400 mg Cimzia varannan vecka och som återigen randomiserades till antingen 400 mg Cimzia varannan vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo, förekom det en högre andel av dem som uppnådde PASI 75 vid vecka 48 i Cimzia-grupperna jämfört med placebo (98,0 %, 80,0 % respektive 36,0 %). Bland de som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och som återigen randomiserades till antingen 400 mg Cimzia var fjärde vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo, förekom det också en högre andel av dem som uppnådde PASI 75 vid vecka 48 i Cimzia-grupperna jämfört med placebo (88,6 %, 79,5 % respektive 45,5 %). ”Non-responder imputation” användes för data som saknades.

Livskvalitet/patientrapporterade utfall

Statistiskt signifikanta förbättringar vid Vecka 16 (CIMPASI-1 och CIMPASI-2) från baseline jämfört med placebo påvisades i DLQI (Dermatology Life Quality Index). Genomsnittliga minskningar (förbättringar) i DLQI från baseline sträckte sig från -8,9 till -11,1 med Cimzia 200 mg varannan vecka, från -9,6 till -10,0 med Cimzia 400 mg varannan vecka, jämfört med -2,9 till -3,3 för placebo vid Vecka 16.

Vid vecka 16, förknippades dessutom Cimzia-behandling med en större andel av patienter som uppnådde en DLQI på 0 eller 1 (400 mg Cimzia varannan vecka, 45,5 % respektive 50,6 %; 200 mg Cimzia varannan vecka, 47,4 % respektive 46,2 %, jämfört med placebo, 5,9 % respektive 8,2 %).

Förbättringar i DLQI-poäng bibehölls eller minskade något till och med vecka 144.

Cimzia-behandlade patienter rapporterade förbättringar jämfört med placebo i HADS-skalan (Hospital Anxiety and Depression)

Immunogenicitet

Nedanstående data återspeglar den andel patienter vars testresultat betraktades som positiva för antikroppar mot certolizumabpegol enligt ELISA-metoden och senare enligt en känsligare metod och är starkt beroende av testets känslighet och specificitet. Den observerade incidensen av antikroppspositivitet (inklusive neutraliserande antikropp) i ett test är starkt beroende av ett flertal faktorer, inklusive testets känslighet och specificitet, testmetod, hantering av prover, tidpunkten för provinsamlingen, samtidig behandling med andra läkemedel och bakomliggande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelse av incidensen av antikroppar mot certolizumabpegol i nedan beskrivna studier med incidensen av antikroppar i andra studier eller mot andra produkter vara missvisande.

Reumatoid artrit

Den totala procentandelen av patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbara vid minst ett tillfälle var 9,6% i placebokontrollerade studier för reumatoid artrit. Ungefär en tredjedel av antikroppspositiva patienter hade antikroppar med neutraliserande aktivitet *in vitro*. Patienter som samtidigt behandlades med immunsuppressiva läkemedel (metotrexat) hade en lägre frekvens av antikroppsproduktion än patienter som inte tog immunsuppressiva läkemedel vid studiestart. Antikroppsproduktion var förknippad med lägre läkemedelskoncentrationer i plasma och, hos vissa patienter, minskad effekt.

I två obblindade långtidstudier (upp till 5 års exponering) var den totala procentandelen av patienter med mätbara mängder antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle 13% (8,4% av samtliga patienter

hade en övergående antikropps bildning och ytterligare 4,7% hade en bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva med en ihållande minskning av plasma koncentrationen av Cimzia uppskattades vara 9,1%. I likhet med resultaten från placebokontrollerade studier var positiva testresultat för antikroppar associerat med minskad effekt hos vissa patienter.

En farmakodynamisk modell baserad på data från fas III-studier förutspår att omkring 15% av patienterna utvecklar antikroppar inom 6 månader vid rekommenderad dosering (200 mg varannan vecka efter en startdos) utan samtidig behandling med metotrexat. Detta tal minskar med ökande doser av samtidig behandling med metotrexat. Dessa data är rimligt överensstämmande med observerade data.

Psoriasisartrit

Den totala andelen patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbart vid åtminstone ett tillfälle upp till vecka 24 var 11,7% i den placebokontrollerade fas III studien med psoriasisartritpatienter. Antikropps bildningen var associerad med sänkt plasmakoncentration av läkemedlet.

Under loppet av hela studien (upp till 4 års exponering) var den totala andelen av patienter med antikroppar mot Cimzia, som var mätbara vid minst ett tillfälle, 17,3% (8,7% hade en övergående antikropps bildning och ytterligare 8,7% hade en bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva, med en ihållande minskning av läkemedlets plasmakoncentration, uppskattades vara 11,5%

Plackpsoriasis

I placebo- och aktivt kontrollerade fas III-studierna var andelen patienter positiva för antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle under behandling upp till vecka 48 8,3 % (22/265) och 19,2 % (54/281) för 400 mg Cimzia varannan vecka respektive 200 mg Cimzia varannan vecka. I CIMPASI-1 och CIMPASI-2 var 60 patienter antikroppspositiva, 27 av dessa patienter hade neutraliserandeantikroppar. Antikroppspositivitet som inträffade för första gången under den öppna behandlingsperioden observerades hos 2,8 % (19/668) av patienterna. Neutraliserande antikropparg var associerade med sänkta plasmakoncentrationer av läkemedlet och hos vissa patienter med minskad effekt.

Axial spondylartrit

AS001

Den totala andelen patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbart vid åtminstone ett tillfälle upp till vecka 24 var 4,4 % i den placebokontrollerade AS001 fas III-studien med patienter med axial spondylartrit (subpopulationer av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit). Antikropps bildning var associerad med sänkt plasmakoncentration av läkemedlet.

Under loppet av hela studien (upp till 192 veckor) var den totala andelen av patienter med mätbara antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle 9,6 % (4,8 % hade övergående antikropps bildning och ytterligare 4,8 % hade bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva med en ihållande minskning av läkemedlets plasmakoncentration uppskattades vara 6,8 %.

AS0006 och C-OPTIMISE

Ett test med högre känslighet och läkemedelstolerans användes för första gången i AS0006-studien (och senare även i C-OPTIMISE-studien), vilket ledde till att en större andel av proverna hade mätbara antikroppar mot Cimzia och därmed en högre incidens av patienter som betraktades som antikroppspositiva. I AS0006 var den totala incidensen av patienter som var antikroppspositiva för Cimzia 97 % (248/255 patienter) efter upp till 52 veckors behandling. Endast de högsta koncentrationerna förknippades med minskade plasmanivåer av Cimzia men dock observerades ingen påverkan på effekt. Liknande resultat avseende antikroppar mot Cimzia sågs i C-OPTIMISE. Resultat från C-OPTIMISE indikerade även att en minskning av dosen till 200 mg Cimzia var fjärde vecka inte ändrade resultaten avseende immunogenicitet.

Cirka 22 % (54/248) av patienterna i AS0006 som var anti-Cimzia-antikroppspositiva vid vilken tidpunkt som helst hade antikroppar som klassificerades som neutraliserande. Antikropparnas neutraliserande status bedömdes inte i C-OPTIMISE.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol var proportionella mot dosen över ett brett område. Farmakokinetiken hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis överensstämde med den som sågs hos friska försökspersoner.

Absorption

Efter subkutan administrering nåddes maximal plasmakoncentration av certolizumabpegol mellan 54 och 171 timmar efter injektion. Biotillgängligheten (F) för certolizumabpegol är cirka 80% (mellan 76% och 88%) efter subkutan administrering jämfört med en intravenös administrering.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V/F) uppskattades till 8,01 liter i populationsfarmakokinetisk analys på patienter med reumatoid artrit och med 4,71 liter i populationsfarmakokinetisk analys på patienter med plackpsoriasis.

Metabolism och eliminering

PEGylering, kovalent bindning av PEG-polymerer till peptider, fördröjer elimineringen av dessa enheter från cirkulationen genom en mängd mekanismer, inklusive minskad renal clearance, minskad proteolys och minskad immunogenicitet. I enlighet med detta är certolizumabpegol ett Fab'-fragment av en antikropp konjugerat med PEG i syfte att förlänga den terminala halveringstiden för eliminering av Fab' från plasma till ett värde jämförbart med en produkt med hela antikroppar. Den terminala elimineringsfasens halveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 14 dagar för alla doser som testades.

Clearance efter subkutan dosering uppskattades till 21,0 ml/h i en farmakokinetisk analys på en population med reumatoid artrit, med en interindividuell variation på 30,8% (CV) och en variation mellan olika tillfällen på 22,0%. Närvaron av antikroppar mot certolizumabpegol vid utvärdering med den tidigare ELISA-metoden resulterade i en cirka trefaldig ökning av clearance. Jämfört med en 70-kilos person är clearance 29% lägre respektive 38% högre än hos individer med reumatoid artrit som väger 40 kg respektive 120 kg. Clearance efter subkutan dosering hos patienter med psoriasis var 14 ml/t med en interindividuell variation på 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentet innehåller proteinkomponenter och förväntas brytas ned till peptider och aminosyror genom proteolys. Den dekonjugerade PEG-komponenten elimineras snabbt från plasma och utsöndras renalt i okänd omfattning.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos certolizumabpegol eller dess PEG-fraktion. Emellertid visade populationsfarmakokinetiska analyser baserade på personer med mild nedsatt njurfunktion ingen effekt av creatininclearance. Data är otillräckliga för att ge en doseringsrekommendation vid måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för PEG-fraktionen av certolizumabpegol förväntas vara beroende av njurfunktionen men har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos certolizumabpegol.

Äldre (≥ 65 år)

Inga specifika kliniska studier har utförts hos äldre försökspersoner. Det observerades dock ingen effekt av ålder i en populationsfarmakokinetisk analys på patienter med reumatoid artrit där 78 personer (13,2% av populationen) var 65 år eller äldre och den äldsta personen var 83 år. Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen ålderseffekt hos vuxna patienter med plackpsoriasis.

Graviditet

I en klinisk studie fick 21 kvinnor Cimzia i en underhållsdos på 200 mg eller 400 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka under graviditet och minst 13 veckor efter förlossning (se avsnitt 4.6). Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering uppskattades medianvärdet för systemisk exponering av Cimzia för de studerade doseringsregimerna till 22 % (AUC) och 36 % (C_{min}) lägre under graviditet (med den största minskningen observerad under tredje trimestern) jämfört med efter förlossning eller hos icke-gravida individer.

Även om plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol var lägre under graviditet jämfört med efter förlossning, låg de fortfarande inom det koncentrationsintervall som observerades hos icke-gravida vuxna patienter med psoriasis, axSpA och reumatoid artrit.

Kön

Farmakokinetiken hos certolizumabpegol påverkades inte på grund av kön. Eftersom clearance minskar med minskad kroppsvikt kan kvinnor generellt uppnå något högre systemisk exponering för certolizumabpegol.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Baserat på data från kliniska studier i fas II och fas III hos patienter med reumatoid artrit fastställdes i populationen ett dos-respons-samband mellan genomsnittliga plasmakoncentration av certolizumabpegol under ett dosintervall (C_{avg}) och effekt (ACR 20). certolizumabpegol. Den typiska C_{avg} som producerar halva den maximala sannolikheten för ACR 20-respons (EC₅₀) var 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). På liknande sätt, baserat på data från kliniska studier i fas III hos patienter med psoriasis, fastställdes i populationen ett dos-respons-samband mellan plasmakoncentration av certolizumabpegol och PASI med ett EC₉₀-värde som var 11,1 µg/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De pivotala icke-kliniska säkerhetsstudierna utfördes på cynomolgusapa. I råtta och apa, vid doser som var högre än de som ges till människa, visade histopatologin cellulär vakuolisering, övervägande bland makrofager, i ett antal organ (lymfkörtlar, injektionsställen, mjälten, binjurar, uterus, cervix uteri, plexus koroidea i hjärnan och epitelcellerna i plexus koroidea). Det är troligt att dessa fynd beror på cellulärt upptag av PEG-delen. Funktionella *in vitro*-studier på humana vakuoliserade makrofager indikerade att alla testade funktioner kvarstod. Studier på råtta indikerade att >90% av administrerat PEG utsöndrades inom 3 månader efter en enstaka dos, huvudsakligen via urinen.

Certolizumabpegol korsreagerar inte med TNF hos gnagare. Därför har reproduktionstoxikologiska studier genomförts med en homolog reagens som känner igen TNF från råtta. Värdet av dessa data för utvärdering av risk för människa kan vara begränsat. Inga oönskade effekter sågs på moderns välbefinnande eller fertilitet hos honor, embryo-fetala, peri- och postnatale reproduktiva indikatorer hos råtta som fick en PEGylerad gnagar-anti-rått-TNF α -Fab' (cTN3 PF) efter ihållande TNF α -suppression. Hos råtta av hankön sågs minskad rörlighet hos spermier och en trend mot minskat antal spermier.

Distributionsstudier har visat att överföring av cTN3 PF via placenta och mjölk till foster- och neonatalcirkulationen är försumbar. Certolizumabpegol binder inte till den humana, neonatala Fc-receptorn (FcRn). Data från en human *ex vivo*-modell för placentaöverföring (closed-circuit placenta transfer model) tyder på en låg eller försumbar överföring till fostret. Experiment på FcRn-medierad transcytos i celler som transfekterats med den humana FcRn visade dessutom att överföringen är försumbar (se avsnitt 4.6).

Inga mutagena eller klastogena effekter påvisades i prekliniska studier. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med certolizumabpegol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Se även avsnitt 6.4 för hållbarhet relaterad till förvaring vid rumstemperatur vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda sprutorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) under en enda period på högst 10 dagar med skydd mot ljus. I slutet av denna period **måste** de förfyllda sprutorna **användas eller kasseras**.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml förfylld spruta (typ I-glas) med en sprutkolv (brombutylgummi), innehållande 200 mg certolizumabpegol. Nålskyddet består av styrenbutadiengummi, vilket innehåller ett derivat av latex (naturgummi) (se avsnitt 4.4).

Förpackning med 2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter.

Flerpack med 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda sprutor och 6 (3 förpackningar med 2) desinfektionsservetter.

Flerpack med 10 (5 förpackningar med 2) förfyllda sprutor och 10 (5 förpackningar med 2) desinfektionsservetter.

Förpackning med 2 förfyllda sprutor med nålskydd och 2 desinfektionsservetter (ska endast användas av sjukvårdspersonal).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utförliga instruktioner för förberedelser och administrering av Cimzia i förfylld spruta finns i bipacksedeln.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01 oktober 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/YYYY}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol per ml.

Certolizumabpegol är ett Fab'-fragment av en rekombinant humaniserad antikropp mot tumörnekrosfaktor alfa (TNF α) tillverkat i *Escherichia coli* och konjugerat med polyetylenglykol (PEG).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Klar till opaliserande, färglös till gul lösning. pH för lösningen är cirka 4,7.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Cimzia, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) inklusive metotrexat är otillräcklig. Cimzia kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat eller andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD).

Cimzia har visats minska progressionshastigheten av ledsador mätt med röntgen och förbättra fysiska funktioner när det ges tillsammans med metotrexat.

Axial spondylartrit

Cimzia är indicerat för behandling av vuxna patienter med svår aktiv axial spondylartrit, innefattande:

Ankyloserande spondylit (AS) (även kallad radiografisk axial spondylartrit)

Vuxna med svår aktiv ankyloserande spondylit som haft ett otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS (även kallad icke-radiografisk axial spondylartrit)

Vuxna med svår aktiv axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS men med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som haft ett otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot NSAID.

Psoriasisartrit

Cimzia, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) haft otillräcklig effekt.

Cimzia kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Plackpsoriasis

Cimzia är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna patienter som behöver av systemisk behandling.

Detaljer gällande terapeutiska effekter finns i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av de sjukdomstillstånd som Cimzia är indicerat för. Patienter ska förses med det speciella påminnelsekortet.

Dosering

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondyloartrit, plackpsoriasis

Laddningsdos

Rekommenderad initial dos av Cimzia för vuxna patienter är 400 mg (givet som 2 subkutana injektioner om vardera 200 mg) veckorna 0, 2 och 4. För reumatoid artrit och psoriasisartrit ska metotrexat fortsätta ges under behandling med Cimzia när så är lämpligt.

Underhållsdos

Reumatoid artrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med reumatoid artrit 200 mg varannan vecka. När kliniskt svar har bekräftats kan en alternativ underhållsdos om 400 mg var fjärde vecka övervägas. Patienter bör fortsätta med metotrexat under behandling med Cimzia, när så är lämpligt.

Axial spondylartrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med axial spondylartrit 200 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka. Efter minst ett års behandling med Cimzia kan en minskad underhållsdos om 200 mg var fjärde vecka övervägas för patienter med varaktig remission (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med psoriasisartrit 200 mg varannan vecka. När kliniskt svar har bekräftats kan en alternativ underhållsdos om 400 mg var fjärde vecka övervägas. Patienter bör fortsätta med metotrexat under behandling med Cimzia, när så är lämpligt.

För ovan nämnda indikationer visar tillgängliga data att klinisk respons normalt uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt terapi ska omprövas noggrant hos patienter som inte visar terapeutiskt svar inom de första 12 veckornas behandling.

Plackpsoriasis

Efter initial dos är underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med plackpsoriasis 200 mg varannan vecka. En dos på 400 mg varannan vecka kan övervägas hos patienter med otillräcklig respons (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data för vuxna med plackpsoriasis visar att kliniskt svar normalt uppnås inom 16 veckors behandling. Fortsatt terapi ska omprövas noggrant hos patienter som inte visar terapeutiskt svar inom de första 16 veckornas behandling. Vissa patienter med inledande partiellt svar kan förbättras senare med fortsatt behandling utöver 16 veckor.

Missad dos

Patienter som missar en dos ska rådask att injicera nästa dos Cimzia så snart de kommer ihåg det och sedan fortsätta injicering av följande doser som ordinerats.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population (< 18 år)

Säkerhet och effekt för Cimzia för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Cimzia ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år.

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering är inte nödvändig. Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen ålderseffekt (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Cimzia har inte studerats hos dessa patientpopulationer. Inga doseringsrekommendationer kan göras (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Hela innehållet (1 ml) i den förfyllda injektionspennan ska administreras endast som en subkutan injektion. Lämpliga injektionsställen innefattar lår och buk.

Efter lämplig träning i injektionsteknik kan patienten själv injicera med hjälp av den förfyllda injektionspennan om läkaren anser att det är lämpligt och med nödvändig medicinsk uppföljning. Läkaren bör diskutera med patienten vilket injektionsalternativ som är mest lämpligt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos eller andra svåra infektioner såsom sepsis eller opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Patienter måste övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med Cimzia. På grund av att elimineringen av certolizumabpegol kan ta upp till 5 månader, ska övervakning fortsätta under denna period (se avsnitt 4.3).

Behandling med Cimzia får inte initieras hos patienter med en kliniskt signifikant aktiv infektion, inklusive kroniska eller lokala infektioner, tills infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Cimzia ska övervakas noggrant. Om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion ska administrering av Cimzia avbrytas tills infektionen är under kontroll. Försiktighet ska iakttas när behandling med Cimzia övervägs till

patienter med återkommande eller opportunistiska infektioner i anamnesen eller med underliggande tillstånd som kan göra patienter mer mottagliga för infektioner, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Patienter med reumatoid artrit visar inte alltid typiska symtom på infektion, inklusive feber, på grund av sjukdomen och samtidig behandling med läkemedel. Därför är tidig upptäckt av infektion, särskilt atypiska kliniska tecken på en allvarlig infektion, kritisk för att minimera försening av diagnos och initiering av behandling.

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis och tuberkulos (inklusive miliär, disseminerad och extrapulmonell sjukdom) och opportunistiska infektioner (t ex histoplasmos, nokardios, candidainfektion) har rapporterats hos patienter som fått Cimzia. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång.

Tuberkulos

Innan behandling med Cimzia påbörjas ska alla patienter undersökas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulosinfektion. Undersökningen ska inkludera en detaljerad anamnes för patienter som tidigare haft tuberkulos, med möjlig tidigare exponering för patienter med aktiv tuberkulos och med tidigare och/eller pågående immunosuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar t ex tuberkulintest och lungröntgen ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att dessa tester dokumenteras i patientens påminnelsekort. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat från tuberkulintest, speciellt hos patienter som har svår sjukdom eller nedsättning av immunförsvaret.

Om aktiv tuberkulos diagnosticeras före eller under behandling, ska behandling med Cimzia inte påbörjas alternativt sättas ut (se avsnitt 4.3).

Om inaktiv (latent) tuberkulos misstänks ska läkare med tuberkulosbehandling som specialitet konsulteras. I alla situationer som beskrivs nedan ska risk/nytta-balansen av behandling med Cimzia övervägas mycket noggrant.

Om latent tuberkulos diagnosticeras ska lämplig behandling mot tuberkulos påbörjas innan behandling med Cimzia påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Behandling mot tuberkulos ska också övervägas före behandling med Cimzia hos patienter med latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen hos vilka en adekvat behandling inte kan bekräftas samt hos patienter som har betydande riskfaktorer för tuberkulos trots ett negativ test för latent tuberkulos. Biologiska tester för tuberkulos bör övervägas innan behandling med Cimzia påbörjas om det finns risk för latent tuberkulosinfektion oavsett BCG-vaccinering.

Trots tidigare eller samtidig profylaktisk behandling mot tuberkulos har fall av aktiv tuberkulos förekommit hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Cimzia. En del patienter som tidigare har behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har utvecklat tuberkulos på nytt under behandling med Cimzia.

Patienterna ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom (t ex ihållande hosta, avmagring/viktnedgång, svagt förhöjd kroppstemperatur, apati) som kan tyda på en tuberkulosinfektion inträffar under eller efter behandling med Cimzia.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive certolizumabpegol och som är kroniska bärare av detta virus (dvs positiv för ytantigener). En del fall har haft dödlig utgång.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Cimzia påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som kräver behandling med Cimzia ska övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och under flera månader efter avslutad behandling. Det finns inte tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling tillsammans med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska Cimzia avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling påbörjas.

Maligniteter och lymfproliferativa sjukdomar

Den eventuella betydelsen av behandling med TNF-antagonist för utveckling av maligniteter är okänd. Försiktighet bör iaktas vid övervägande av behandling med TNF-antagonist hos patienter med maligniteter i anamnesen eller vid övervägande om fortsatt behandling hos patienter som utvecklar maligniteter.

Med nuvarande kunskap kan en eventuell risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra maligniteter inte uteslutas hos patienter som behandlas med TNF-antagonister.

I kliniska studier med Cimzia och andra TNF-antagonister har fler fall av lymfom och andra maligniteter rapporterats hos patienter som fått TNF-antagonister än hos kontrollpatienter som fått placebo (se avsnitt 4.8). Efter marknadsföring har fall av leukemi rapporterats hos patienter behandlade med en TNF-antagonist. Det finns en ökad underliggande risk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med en långvarig högaktiv inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskuppskattningen.

Inga studier har utförts som inkluderar patienter med malignitet i anamnesen eller som fortsätter behandling av patienter som utvecklar maligniteter när de får Cimzia.

Hudcancer

Melanom och Merkel-cellscarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive certolizumabpegol (se avsnitt 4.8). Regelbunden undersökning av huden rekommenderas, i synnerhet för patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Pediatrisk malignitet

Maligniteter, vissa dödliga, har rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandling påbörjad $\leq$ 18 års ålder) efter marknadsföringen. Omkring hälften av fallen var lymfom. Övriga fall representerade ett flertal olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunsuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Majoriteten av rapporterade fall med TNF-antagonister inträffade hos ungdomar och unga män med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Nästan alla dessa patienter hade behandlats med det immunosuppressiva läkemedlet azatioprin och/eller 6-merkaptopurin samtidigt med en TNF-antagonist vid eller före diagnos. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Cimzia kan inte uteslutas.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

I en undersökande klinisk studie som utvärderade en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades flera maligniteter, huvudsakligen i lungor eller hals och nacke, hos patienter behandlade med infliximab jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter var tidigare storrökare. Därför ska försiktighet iaktas vid behandling med alla TNF-antagonister hos KOL-patienter såväl som hos patienter med ökad risk för maligniteter på grund av storrökning.

Kronisk hjärtsvikt

Cimzia är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med en annan TNF-antagonist har försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet på grund av kronisk hjärtsvikt observerats. Fall med kronisk hjärtsvikt har även rapporterats hos patienter med reumatoid artrit som behandlats med Cimzia. Cimzia ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Behandling med Cimzia ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Hematologiska reaktioner

Rapporter om pancytopeni, inklusive aplastisk anemi, har varit sällsynta med TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, inklusive medicinskt signifikant cytopeni (leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), har rapporterats med Cimzia (se avsnitt 4.8). Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken eller symtom som indikerar blod dyskrasi eller infektion (t ex långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet) under behandling med Cimzia. Utsättning av behandlingen med Cimzia ska övervägas hos patienter med konstaterade signifikanta hematologiska avvikelser.

Neurologiska händelser

Användningen av TNF-antagonister har varit förknippad med sällsynta fall av nya eller förvärrade kliniska symtom och/eller radiografiska bevis på demyeliniserande sjukdom, inklusive multipel skleros. Hos patienter med existerande eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom ska riskerna och nyttan av TNF-antagonister noggrant utvärderas före behandling med Cimzia. Sällsynta fall av neurologiska sjukdomar, inklusive sjukdomar med krampfall, neurit och perifer neuropati, har rapporterats hos patienter som behandlats med Cimzia.

Överkänslighet

Svåra överkänslighetsreaktioner har i sällsynta fall rapporterats efter administrering av Cimzia. Vissa av dessa reaktioner uppkom efter första administreringen av Cimzia. Om svåra reaktioner inträffar ska administreringen av Cimzia avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in.

Det finns begränsade data från användning av Cimzia hos patienter som har fått en svår överkänslighetsreaktion mot någon annan TNF-antagonist; för dessa patienter måste försiktighet iakttas.

Latexkänslighet

Nålskyddet inuti det avtagbara locket på den förfyllda injektionspennan med Cimzia innehåller ett derivat av latex (naturgummi) (se avsnitt 6.5). Kontakt med naturgummi kan orsaka svåra allergiska reaktioner hos personer känsliga för latex. Hittills har antigen latexprotein inte kunnat påvisas i det avtagbara locket på den förfyllda injektionspennan med Cimzia. Trots detta kan en potentiell risk för överkänslighetsreaktioner inte uteslutas helt hos individer som är känsliga för latex.

Immunsuppression

Eftersom tumörnekrosfaktor (TNF) medierar inflammation och modulerar cellulär immunrespons, finns risken att TNF-antagonister, inklusive Cimzia, orsakar immunsuppression som påverkar värdförsvaret mot infektioner och maligniteter.

Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan resultera i bildning av antinukleära antikroppar (ANA) och, i mindre vanliga fall, utveckling av ett lupusliknande syndrom (se avsnitt 4.8). Effekten av långtidsbehandling med Cimzia på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Cimzia ska behandlingen avbrytas. Cimzia har inte studerats specifikt i en lupus-population (se avsnitt 4.8).

Vaccinationer

Patienter som behandlas med Cimzia kan få vaccinationer, med undantag för levande vacciner. Det finns inga data avseende effekten av levande vacciner eller av sekundär överföring av infektion genom levande vacciner hos patienter som får Cimzia. Levande vacciner ska inte ges samtidigt med Cimzia.

I en placebo-kontrollerad klinisk studie på patienter med reumatoid artrit påvisades ingen skillnad i antikroppssvar mellan Cimzia- och placebogrupperna när pneumokockpolysackaridvaccin och influensavaccin gavs samtidigt med Cimzia. Patienter som gavs Cimzia samtidigt med metotrexat hade ett lägre humoralt svar jämfört med patienter som enbart gavs Cimzia. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Samtidig användning med andra biologiska medel

Svåra infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier vid samtidig användning av anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28-modulator) och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan att ytterligare nytta erhöles jämfört med enbart TNF-antagonistbehandling. På grund av egenskaperna hos de biverkningar som sågs vid kombination av en annan TNF-antagonist med antingen abatacept eller anakinra, kan liknande toxicitet möjligen orsakas av kombination av anakinra eller abatacept och andra TNF-antagonister. Därför rekommenderas inte samtidig behandling med certolizumabpegol och anakinra eller abatacept (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Erfarenheten är begränsad med avseende på säkerhet vid operativa ingrepp hos patienter som behandlas med Cimzia. Halveringstiden om 14 dagar för certolizumabpegol ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver operation under behandling med Cimzia ska övervakas noggrant med avseende på infektioner, och lämpliga åtgärder ska vidtas.

Laboratorietester med aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)

Interferens med vissa koagulationstester har visats hos patienter behandlade med Cimzia. Cimzia kan orsaka felaktigt förhöjda aPTT-testresultat hos patienter utan koagulationsstörningar. Denna effekt har observerats med testerna PTT-Lupus Anticoagulant (LA) och Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate från Diagnostica Stago och HemosIL APTT-SP liquid och HemosIL lyofiliserad silika från Instrumentation Laboratories. Andra aPTT-tester kan också påverkas. Det finns inga bevis för att behandling med Cimzia påverkar koagulation *in vivo*. När patienter fått Cimzia ska särskild uppmärksamhet ges åt tolkningen av onormala koagulationsresultat. Interferens med trombintid (TT)- och protrombintid (PT)-tester har inte observerats.

Äldre

I kliniska studier fanns en till synes högre incidens av infektioner hos patienter ≥ 65 år, jämfört med yngre patienter, även om erfarenheten är begränsad. Försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre och särskild uppmärksamhet ägnas åt förekomst av infektioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med metotrexat, kortikosteroider, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och analgetika påverkade inte farmakokinetiken för certolizumabpegol baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Kombination av certolizumabpegol och anakinra eller abatacept rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av Cimzia och metotrexat hade ingen signifikant påverkan på metotrexats farmakokinetik. I en jämförelse mellan studier föreföll farmakokinetiken för certolizumabpegol vara liknande den som observerats tidigare hos friska personer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Användning av effektivt preventivmedel hos kvinnor i fertil ålder ska övervägas. För kvinnor som planerar graviditet bör det kliniska behovet av pågående Cimzia-behandling utvärderas. Om ett beslut fattas om att låta Cimzia elimineras från kroppen före befruktning ska användning av preventivmedel fortsätta i 5 månader efter den sista dosen av Cimzia (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Humandata

En stor mängd data (mer än 1 500 graviditeter exponerade för Cimzia under första trimestern) från prospektivt rapporterade graviditeter med kända graviditetsutfall tyder varken på missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. Kontinuerlig datainsamling pågår med rapportering av farmakovigilansfall och ett graviditetsregister.

I ett graviditetsregister (OTIS-studien) var andelen betydande medfödda missbildningar hos levande födda spädbarn 15/132 (11,4 %) hos kvinnor som behandlades med Cimzia åtminstone under första trimestern och 8/126 (6,3 %) hos kvinnor med samma indikerade sjukdomar men som inte behandlades med Cimzia (relativ risk 1,85; 95 % KI 0,74 till 4,60). Ett liknande samband sågs när kvinnor behandlade med Cimzia jämfördes med kvinnor som inte hade en sjukdom som överensstämde med godkända indikationer för Cimzia (andel 10/126 [7,9 %] och relativ risk 1,65; 95 % KI 0,75 till 3,64). Inget mönster av betydande eller mindre missbildningar identifierades. Det fanns inga tydliga skillnader mellan den Cimzia-behandlade gruppen och båda jämförelsegrupperna för spontan abort, allvarliga eller opportunistiska infektioner, sjukhusvistelse eller negativa vaccinreaktioner, hos barnen som följdes upp i upp till 5 års ålder. Inga dödfödselar eller graviditetsavbrytanden rapporterades i Cimzia-gruppen, medan två dödfödselar och tre graviditetsavbrytanden rapporterades i gruppen med sjukdom men som inte exponerades för Cimzia. Tolkningen av data kan påverkas av metodologiska begränsningar i studien, inklusive liten urvalsstorlek och icke-randomiserad design.

I en klinisk studie av 21 kvinnor som fick Cimzia under graviditet låg plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol inom det koncentrationsintervall som observerats hos icke-gravida vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

I en klinisk studie behandlades 16 kvinnor med certolizumabpegol (200 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka) under graviditeten. Plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol uppmätta hos 14 spädbarn vid födseln låg under kvantifieringsgränsen i 13 prover; en var 0,042 mikrog/ml med ett spädbarns-/moderplasmaförhållande vid födseln på 0,09 %. Vid vecka 4 och vecka 8 låg alla koncentrationer hos spädbarn under kvantifieringsgränsen. Den kliniska betydelsen av låga nivåer certolizumabpegol för spädbarn är okänd. Det rekommenderas att vänta minst 5 månader efter moderns sista administrering av Cimzia under graviditet före administrering av levande eller levande försvagade vacciner (t.ex. BCG-vaccin), såvida inte fördelen med vaccinationen tydligt uppväger den teoretiska risken för administrering av levande eller levande försvagade vacciner till spädbarn.

Djurdata

Djurstudier med anti rått TNF α från gnagare gav inga bevis på försämrad fertilitet eller fosterskador. Djurstudierna är dock otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter hos människa (se avsnitt 5.3). På grund av hämningen av TNF α , Cimzia administrerat under graviditet kan påverka normalt immunförsvar hos nyfödda.

Icke-kliniska studier tyder på låg eller försumbar nivå av placentaöverföring av ett homologt Fab-fragment av certolizumabpegol (ingen Fc-region) (se avsnitt 5.3).

Cimzia ska endast användas under graviditet om det finns ett kliniskt behov. Ingen dosjustering behövs.

Amning

Cimzia kan användas under amning.

I en klinisk studie med 17 ammande kvinnor som behandlats med Cimzia observerades minimal överföring av certolizumabpegol från plasma till bröstmjölk. Andelen av moderns dos av certolizumabpegol som når spädbarnet under en 24-timmarsperiod beräknades vara 0,04 % till 0,30 %. Dessutom, eftersom certolizumabpegol är ett protein som bryts ned i magtarmkanalen efter oral administrering, förväntas den absoluta biotillgängligheten vara mycket låg hos ammande spädbarn.

Fertilitet

Effekter på mätvärden för spermernas rörlighet och en tendens till minskat antal spermier hos gnagare av hankön har observerats, utan märkbar effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

I en klinisk studie för att bedöma effekten av certolizumabpegol på parametrar för spermakvalitet, randomiserades 20 friska manliga försökspersoner till att få en subkutan dos på 400 mg certolizumabpegol eller placebo. Under 14-veckors uppföljning sågs inga behandlingseffekter av certolizumabpegol på parametrar för spermakvalitet jämfört med placebo.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cimzia kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel (inklusive svindel, synstörningar och trötthet) kan förekomma efter administrering av Cimzia (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

Cimzia studerades hos 4 049 patienter med reumatoid artrit i kontrollerade och öppna studier i upp till 92 månader.

I de placebokontrollerade studierna hade de patienter som fick Cimzia en cirka fyrfaldigt längre exponeringsduration jämfört med placebogruppen. Denna skillnad i exponering beror huvudsakligen på att patienter som får placebo är mer benägna att avbryta behandlingen i förtid. Dessutom var patienter i studierna RA-I och RA-II som inte svarade på behandlingen tvungna att avbryta denna i vecka 16; majoriteten av dessa hade fått placebo.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar i de kontrollerade studierna var 4,4% för patienter behandlade med Cimzia och 2,7% för patienter behandlade med placebo.

De vanligaste biverkningarna återfanns i organsystemklasserna Infektioner och infestationer, och rapporterades hos 14,4% av de patienter som fick Cimzia och 8,0% av de patienter som fick placebo, Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, rapporterades hos 8,8% av de patienter som fick Cimzia och 7,4% av de patienter som fick placebo, samt Hud och subkutan vävnad, rapporterades hos 7,0% av de patienter som fick Cimzia och 2,4% av de patienter som fick placebo.

Axial spondylartrit

Cimzia studerades först hos 325 patienter med aktiv axial spondylartrit (inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) i den kliniska studien AS001 i upp till 4 år. Studien inkluderar en 24-veckors placebokontrollerad fas följt av en 24-veckors dosblind period och en 156-veckors öppen behandlingsperiod. Cimzia studerades därefter hos 317 patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit i en placebokontrollerad studie i 52 veckor (AS0006). Cimzia studerades även hos patienter med axial spondylartrit (inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) i en klinisk studie i upp till 96 veckor. Studien omfattade en 48-veckors öppen inkörningsfas (n=736) åtföljd av en 48-veckors placebokontrollerad fas (n=313) för patienter med varaktig remission (C-OPTIMISE). Cimzia studerades också i en 96-veckors öppen studie med 89 axSpA-patienter med dokumenterade skov av främre uveit i anamnesen. I samtliga fyra studier överensstämde säkerhetsprofilen för dessa patienter med säkerhetsprofilen för patienter med reumatoid artrit och tidigare erfarenhet av Cimzia.

Psoriasisartrit

Cimzia har studerats på 409 patienter med psoriasisartrit i den kliniska studien PsA001 i upp till 4 år. Studien inkluderar en 24-veckors placebokontrollerad fas följt av en 24-veckors dosblind period och en 168-veckors öppen behandlingsperiod. Säkerhetsprofilen för patienter med psoriasisartrit som behandlades med Cimzia stämmer överens med säkerhetsprofilen för patienter med reumatoid artrit och tidigare erfarenhet av Cimzia.

Plackpsoriasis

Cimzia studerades hos 1 112 patienter med psoriasis i kontrollerade och öppna studier i upp till 3 år. I fas III-programmet följdes inlednings- och underhållsperioderna av en 96 veckor lång öppen behandlingsperiod (se avsnitt 5.1). Den långsiktiga säkerhetsprofilen för 400 mg Cimzia varannan vecka och 200 mg Cimzia varannan vecka var i stort sett överensstämmande och förenlig med tidigare erfarenhet av Cimzia.

I kontrollerade kliniska prövningar till och med vecka 16, var andelen patienter med allvarliga biverkningar 3,5 % av de patienter som behandlades med Cimzia, jämfört med 3,7 % av de patienter som fick placebo.

Andelen av patienter som avbröt behandling på grund av biverkningar i de kontrollerade kliniska studierna var 1,5 % av de patienter som behandlades med Cimzia, jämfört med 1,4 % av de patienter som fick placebo.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades till och med vecka 16 återfanns i organsystemklasserna Infektioner och infestationer, där de rapporterades hos 6,1 % av de patienter som fick Cimzia och 7,0 % av de patienter som fick placebo, Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, där de rapporterades hos 4,1 % av de patienter som fick Cimzia och 2,3 % av de patienter som fick placebo, samt Hud och subkutan vävnad, där de rapporterades hos 3,5 % av de patienter som fick Cimzia och 2,8 % av de patienter som fick placebo.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som huvudsakligen rapporterats i placebokontrollerade kliniska studier och efter marknadsföringen och som är åtminstone möjligen relaterade till Cimzia listas i tabell 1 efter frekvens och organsystemklass. Frekvensområden definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföringen

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Bakteriella infektioner (inklusive abscess), virala infektioner (inklusive herpes zoster, papillomvirus, influensa)
	Mindre vanliga	Sepsis (inklusive svikt i flera organ, septisk chock), tuberkulos (inklusive miliär, disseminerad och extrapulmonell sjukdom), svampinfektioner (inklusive opportunistiska)
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Maligniteter i blodet och lymfatiska systemet (inklusive lymfom och leukemi), tumörer i solida organ, icke-melanom hudcancer, pre-cancerösa lesioner (inklusive oral leukoplaki, melanocytiskt naevus), benigna tumörer och cystor (inklusive hudpapillom)
	Sällsynta	Gastrointestinala tumörer, melanom
	Ingen känd frekvens	Merkel-cellscarcinom*, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Eosinofila störningar, leukopeni (inklusive neutropeni, lymfopeni)
	Mindre vanliga	Anemi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytos
	Sällsynta	Pancytopeni, splenomegali, erytrocytos, onormal morfologi hos vita blodkroppar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Vaskuliter, lupus erytematosus, läkemedelsöverkänslighet (inklusive anafylaktisk chock), allergiska sjukdomar, positiv för auto-antikroppar
	Sällsynta	Angioneurotiskt ödem, sarkoidos, serumsjuka, pannikulit (inklusive erythema nodosum), försämring av symtomen vid dermatomyosit**
Endokrina systemet	Sällsynta	Störningar i sköldkörteln
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Störningar i elektrolytbalansen, dyslipidemi, aptitstörningar, viktförändring
	Sällsynta	Hemosideros
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest och humörstörningar (inklusive relaterade symtom)
	Sällsynta	Självmodsförsök, delirium, nedsatt mental funktion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk (inklusive migrän), sensoriska störningar
	Mindre vanliga	Perifer neuropati, yrsel, tremor
	Sällsynta	Anfall, kranialnervsinflammation, försämrad koordination eller balans
	Ingen känd frekvens	Multipel skleros*, Guillain-Barrés syndrom*
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (inklusive nedsatt syn), ögon- och ögonlocksinflammation, störningar i tårproduktionen
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Kardiomyopatier (inklusive hjärtsvikt), ischemiska kranskärlsstörningar, arrytmier (inklusive förmaksflimmer), palpitationer
	Sällsynta	Perikardit, atrioventrikulärblock

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hemorragi eller blödning (lokaliserat var om helst), hyperkoagulation (inklusive tromboflebit, lungemboli), synkope, ödem (inklusive perifert och i ansikte), ekkymoser (inklusive hematom, petekier)
	Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, arterioskleros, Raynauds fenomen, livedo reticularis, telangiectasi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma och relaterade symtom, pleuraugjutning och -symtom, täppta luftvägar och luftvägsinflammation, hosta
	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Ascites, gastrointestinal sårbildning och perforation, gastrointestinal inflammation (lokaliserat var som helst), stomatit, dyspepsi, utspänd buk, torrhet i mun och svalg
	Sällsynta	Odynofagi, ökade tarmrörelser
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit (inklusive ökning av leverenzymerna)
	Mindre vanliga	Hepatopati (inklusive cirros), kolestas, förhöjt bilirubin i blodet
	Sällsynta	Kolelitis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Alopeci, debut eller förvärring av psoriasis (inklusive palmoplantar pustulös psoriasis) och relaterade tillstånd, dermatit och eksem, störningar i svettkörtlarna, sår i huden, fotosensitivitet, akne, missfärgning av huden, torr hud, problem med naglar och nagelbädd
	Sällsynta	Flagande och fjällande hud, bullösa tillstånd, förändring av hårtexturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erytema multiforme**, lichenoida reaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelstörningar, ökning av kreatinfosfokinas i blodet
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nedsatt njurfunktion, blod i urinen, symtom från blåsa och urinrör
	Sällsynta	Nefropati (inklusive nefrit)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Störningar i menstruationscykel och uterina blödningsrubbnings (inklusive amenorré), bröstsjukdomar
	Sällsynta	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber, smärta (lokaliserad var som helst), asteni, klåda (lokaliserad var som helst), reaktioner vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Frossa, influensaliknande sjukdom, förändrad temperaturperception, nattliga svettningar, blossande rodnad
	Sällsynta	Fistel (lokaliserad var som helst)
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjt alkalisk fosfat i blodet, förlängd koagulationstid
	Sällsynta	Ökning av urinsyra i blodet

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Hudskador, försämrad läkning

*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd.

** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister.

Följande ytterligare biverkningar har observerats i mindre vanliga fall vid användning av Cimzia för andra indikationer: gastrointestinal stenosis och obstruktion, allmän försämring av fysisk hälsa, spontan abort och azoospermi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Incidensen av nya fall av infektioner i placebokontrollerade kliniska studier på patienter med reumatoid artrit var 1,03 per patientår för alla Cimzia-behandlade patienter och 0,92 per patientår för placebo-behandlade patienter. Infektionerna bestod huvudsakligen av övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner och infektioner av herpesvirus (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I de placebokontrollerade studierna på patienter med reumatoid artrit fanns fler nya fall av allvarliga infektioner i den grupp som behandlades med Cimzia (0,07 per patientår; alla doser), jämfört med placebo (0,02 per patientår). De vanligaste allvarliga infektionerna inkluderade pneumoni och tuberkulosinfektioner. Allvarliga infektioner inkluderade även invasiva opportunistiska infektioner (t ex pneumocystisinfektion, svampinfektion i esofagus, nokardios, och disseminerad herpes zoster). Det finns inga bevis på en ökad risk för infektioner med fortsatt exponering över tiden (se avsnitt 4.4).

Incidensen av nya fall av infektioner i placebokontrollerade kliniska studier på patienter med psoriasis var 1,37 per patientår för alla Cimzia-behandlade patienter och 1,59 per patientår för placebo-behandlade patienter. Infektionerna bestod huvudsakligen av övre luftvägsinfektioner, och virusinfektioner (inklusive infektioner av herpesvirus). Incidensen av allvarliga infektioner var 0,02 per patientår för Cimzia-behandlade patienter. Inga allvarliga infektioner har rapporterats hos placebo-behandlade patienter. Det finns inga bevis på en ökad risk för infektioner med fortsatt exponering över tiden.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Om man utesluter icke-melanom i huden, observerades 121 maligniteter inklusive 5 fall av lymfom i kliniska prövningar med Cimzia på patienter med reumatoid artrit där totalt 4 049 patienter behandlades, vilket representerade 9 277 patientår. Fall av lymfom inträffade med ett incidensförhållande om 0,05 per 100 patientår och melanom med ett incidensförhållande om 0,08 per 100 patientår med Cimzia i kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.4). Ett fall av lymfom observerades i en fas III studie på patienter med psoriasisartrit.

Om man utesluter icke-melanom i huden, observerades 11 maligniteter, inklusive 1 fall av lymfom, i kliniska prövningar med Cimzia på patienter med psoriasis där totalt 1 112 patienter behandlades, vilket representerade 2 300 patientår.

Autoimmunitet

För patienter som hade negativt utgångsvärde för ANA utvecklade 16,7% av de patienter som behandlades med Cimzia positiva ANA-titrar jämfört med 12,0% av patienterna i placebo-gruppen i de pivotala studierna på patienter med reumatoid artrit. För patienter som hade negativt utgångsvärde för anti-dsDNA-antikroppar utvecklade 2,2% av dem som behandlades med Cimzia positiva anti-dsDNA-antikroppstitrar, jämfört med 1,0% av patienterna i placebo-gruppen. I både placebokontrollerade studier och öppna uppföljningsstudier på patienter med reumatoid artrit rapporterades lupusliknande symtom som mindre vanligt. Andra immunmedierade tillstånd har rapporterats i sällsynta fall; sambandet med Cimzia är inte känt. Inverkan av långtidsbehandling med Cimzia på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd.

Reaktioner vid injektionsstället

I placebokontrollerade kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit utvecklade 5,8% av de patienter som behandlades med Cimzia reaktioner vid injektionsstället såsom erytem, klåda, hematom, smärta, svullnad eller blåmärken, jämfört med 4,8% av de patienter som fick placebo. Smärta vid injektionsstället observerades hos 1,5% av de patienter som behandlades med Cimzia utan att något fall ledde till studieavbrott.

Förhöjt kreatinfosfokinas

Frekvensen av förhöjt kreatinfosfokinas (CPK) var generellt högre hos patienter med axSpA jämfört med patienter med RA. Frekvensen var förhöjd både hos patienter som behandlades med placebo (2,8% mot 0,4% i axSpA- respektive RA-populationen) liksom hos patienter som behandlades med Cimzia (4,7% mot 0,8% i axSpA- respektive RA-populationen). Förhöjningarna av CPK i axSpA-studien var till största delen milda till måttliga, övergående och av okänd klinisk signifikans. Inget av fallen ledde till att patienten avslutade studien i förtid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen dosbegränsande toxicitet observerades under kliniska studier. Upprepade doser på upp till 800 mg subkutan och 20 mg/kg intravenöst har administrerats. I fall av överdosering rekommenderas att patienterna övervakas noggrant med avseende på eventuella biverkningar eller effekter och lämplig symptomatisk behandling ska initieras omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod L04AB05

Verkningsmekanism

Cimzia har en hög affinitet till humant TNF α och binder med en dissociationskonstant (KD) på 90 pM. TNF α är ett viktigt proinflammatoriskt cytokin med en central roll i den inflammatoriska processen. Cimzia neutraliserar selektivt TNF α (IC₉₀ på 4 ng/ml för inhibering av humant TNF α i *in vitro*-testet L929 murint fibrosarcom-cytotoxicitet) men neutraliserar inte lymfotoxin α (TNF- β).

Cimzia visades neutralisera membranbundet och lösligt humant TNF α på ett dosberoende sätt. Inkubering av monocyter med Cimzia resulterade i en dosberoende hämning av lipopolysackarid (LPS)-inducerad produktion av TNF α och IL-1 β i humana monocyter.

Cimzia innehåller inte någon Fc (kristalliserbart fragment)-region, vilket normalt finns på en fullständig antikropp, och fixerar därför inte komplementet eller orsakar antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet *in vitro*. Den inducerar inte heller apoptos *in vitro* i humana perifera monocyter eller lymfocyter från blod, eller neutrofil degranulering. Cimzia binder inte till reumatoid faktor (RF, en autoantikropp som interagerar med Fc-regionen på IgG-antikroppar), bildar inga immunkomplex med RF och är inte föremål för RF-beroende clearance via makrofager *in vitro*.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Cimzias effekt och säkerhet har utvärderats i 2 randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda kliniska studier på patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid artrit, diagnostiserade enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterier, RA-I (RAPID 1) och RA-II (RAPID 2). Patienterna hade ≥ 9 svullna och ömma leder vardera och hade aktiv RA sedan minst 6 månader före studiestart. Cimzia administrerades subkutant tillsammans med oralt metotrexat i minst 6 månader med oförändrade doser om minst 10 mg per vecka under 2 månader i båda studierna. Det finns ingen erfarenhet med kombination av Cimzia och andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) än metotrexat.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie (C-EARLY) bedömdes effekt och säkerhet av Cimzia hos DMARD-naiva vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit. Patienterna i C-EARLY studien var ≥ 18 år, hade ≥ 4 svullna och ömma leder vardera och var diagnostiserade med måttlig till svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit inom ett år (enligt definitionen i 2010 ACR/European League Against Rheumatism [EULAR] klassificeringskriterier). Patienterna hade en genomsnittlig tid sedan diagnos på 2,9 månader vid studiestart och var DMARD-naiva (inklusive metotrexat). I både Cimzia- och placeboarmen inleddes behandling med metotrexat vecka 0 (10 mg/vecka) och titrerades upp till maximal tolererad dos till vecka 8 (min 15 mg/vecka, max 25 mg/vecka tillåtet). Dosen bibehölls under hela studien (genomsnittlig dos av metotrexat efter vecka 8 för placebo och Cimzia var 22,3 mg/vecka respektive 21,1 mg/vecka).

Tabell 2 Beskrivning av de kliniska studierna

Studie-nummer	Antal patienter	Aktiv dosering	Syfte med studien
RA-I (52 veckor)	982	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg eller 400 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada. Co-primära effektmått: ACR 20 i vecka 24 och förändring från utgångsvärdet av mTSS i vecka 52.
RA-II (24 veckor)	619	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg eller 400 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada. Primärt effektmått: ACR 20 i vecka 24.
C-EARLY (till 52 veckor)	879	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada hos DMARD-naiva patienter. Primärt effektmål: andel patienter i bibehållen remission* i vecka 52.

mTSS: modified Total Sharp Score

*Bibehållen remission i vecka 52 definieras som DAS28 (ESR) $< 2,6$ i både vecka 40 och vecka 52.

Tecken och symptom

Resultaten från de kliniska studierna RA-I och RA-II visas i tabell 3. Statistiskt signifikant större ACR 20- och ACR 50-respons uppnåddes från vecka 1 respektive vecka 2 i båda studierna jämfört med placebo. Responsen bibehölls till vecka 52 (RA-I) och vecka 24 (RA-II). Av de 783 patienter som initialt randomiserades till aktiv behandling i RA-I fullföljde 508 patienter 52 veckor placebokontrollerad behandling och gick med i den öppna uppföljningsstudien. Av dessa fullföljde 427 patienter 2 års öppen uppföljning och exponerades således för Cimzia i totalt 148 veckor. Den observerade responsfrekvensen avseende ACR 20 var vid denna tidpunkt 91%. Minskningen (RA-I) från utgångsvärdet i DAS28 (ESR) var också signifikant större ($p<0,001$) i vecka 52 (RA-I) och vecka 24 (RA-II) jämfört med placebo och bibehölls under 2 år i den öppna uppföljningsstudien till RA-I.

Tabell 3 ACR-respons i de kliniska studierna RA-I och RA-II

	Studie RA-I metotrexat-kombination (24 och 52 veckor)		Studie RA-II metotrexat-kombination (24 veckor)	
Respons	Placebo + metotrexat N=199	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=393	Placebo + metotrexat N=127	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=246
ACR 20				
vecka 24	14%	59%**	9%	57%**
vecka 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
vecka 24	8%	37%**	3%	33%**
vecka 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
vecka 24	3%	21%**	1%	16%*
vecka 52	4%	21%**	N/A	N/A
Påtaglig klinisk respons ^a	1%	13%**		

Cimzia mot placebo: * $p\leq 0,01$; ** $p<0,001$

^a. Påtaglig klinisk respons (Major Clinical Response) definieras som uppnående av ACR 70-respons vid varje utvärdering under en 6-månaders-period
p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.
Responsen i procent är baserad på det antal patienter som bidrar med data (n) till det aktuella effektmåttet och tidpunkten, och detta antal kan skilja sig från N.

Både det primära och de sekundära effektmålen uppnåddes i C-EARLY studien. De viktigaste resultaten från studien presenteras i tabell 4.

Tabell 4 C-EARLY studien: procent patienter med bibehållen remission och bibehållen låg sjukdomsaktivitet i vecka 52

Respons	Placebo + metotrexat N=213	Cimzia 200 mg + metotrexat N=655
Bibehållen remission* (DAS28[ESR] < 2,6 i både vecka 40 och vecka 52)	15,0%	28,9%**
Bibehållen låg sjukdomsaktivitet (DAS28[ESR] ≤ 3,2 i både vecka 40 och vecka 52)	28,6%	43,8%**

*Primärt effektmål i C-EARLY studien (till vecka 52)

Fullt analys set. NRI (Non-responder Imputation) används där data saknas.

**Cimzia + metotrexat mot placebo + metotrexat: $p < 0,001$

p-värdet är baserat på en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling, region och tid sedan reumatoid artrit diagnos vid studiestart är inkluderat (≤ 4 månader mot > 4 månader)

Patienter i Cimzia + metotrexat-gruppen hade en större reduktion från studiestart i DAS 28 (ESR) jämfört med placebo + metotrexat-gruppen, vilket observerades så tidigt som i vecka 2 och bibehölls till vecka 52 ($p < 0,001$ vid varje besök). Bedömningar av remission (DAS28 [ESR] $< 2,6$), låg sjukdomsaktivitet (Low Disease Activity) (DAS28 [ESR] $\leq 3,2$), ACR 50 och ACR70 vid varje besök visade att behandling med Cimzia + metotrexat ledde till snabbare och större behandlingssvar än vid behandling med placebo + metotrexat. Resultaten hos DMARD-naiva patienter kvarstod under 52 veckors behandling.

Radiografisk respons

I RA-I utvärderades strukturell ledskada med röntgen och uttrycktes som förändring i mTSS och dess komponenter, antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalten (joint space narrowing, JSN, score), i vecka 52 jämfört med utgångsvärdet. Patienter som behandlades med Cimzia visade signifikant mindre progression sett med röntgen än patienter som fick placebo i vecka 24 och vecka 52 (se tabell 5). I placebo-gruppen visade 52% av patienterna ingen progression (mTSS $\leq 0,0$) med röntgen i vecka 52 jämfört med 69% i den grupp som behandlades med Cimzia 200 mg.

Tabell 5 Förändringar under 12 månader i RA-I

	Placebo + metotrexat N=199 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat N=393 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat – Placebo + metotrexat Medelskillnad
mTSS			
vecka 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosion score			
vecka 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN score			
vecka 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

p-värden var $< 0,001$ för både mTSS och erosion score (antal erosioner) samt $\leq 0,01$ för JSN score (minskning av ledspalten). En ANCOVA anpassades till den rankade förändringen från utgångsvärdet för varje mätning med region och behandling som faktorer och rankat utgångsvärde som en kovariat.

Av de 783 patienter som initialt randomiserades till aktiv behandling i RA-I fullföljde 508 patienter 52 veckor placebokontrollerad behandling och gick med i den öppna uppföljningsstudien. Bibehållen hämning av progressionen av strukturell skada visades i en undergrupp med 449 av dessa patienter som fullföljde minst 2 års behandling med Cimzia (RA-I och öppen uppföljningsstudie) och som hade data som gick att utvärdera vid tidpunkten för 2 års behandling.

I den kliniska studien C-EARLY, hämmades progression sett med röntgen hos patienter som behandlades med Cimzia + metotrexat mer än hos patienter som fick placebo + metotrexat i

vecka 52 (se tabell 6). I placebo + metotrexat-gruppen visade 49,7% av patienterna ingen progression med röntgen (förändring i mTSS $\leq 0,5$) i vecka 52 jämfört med 70,3% i den grupp som behandlades med Cimzia + metotrexat ($p < 0,001$).

Tabell 6 Radiografiska förändringar i vecka 52 i C-EARLY studien

	Placebo + metotrexat N=163 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat N=528 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat – Placebo + metotrexat Skillnad*
mTSS			
vecka 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erosion score			
vecka 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN score			
vecka 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografiskt set med linjär extrapolering.

*Hodges-Lehmann punkttestimat av skillnad och 95% asymptotiskt (Moses) konfidensintervall.

**Cimzia + metotrexat mot placebo + metotrexat: $p < 0,001$. p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på en ANCOVA modell med behandling, region och tid sedan reumatoid artrit diagnos vid studiestart som faktorer i modellen (≤ 4 månader mot > 4 månader) och rankat värde innan start av behandlingen som kovariat.

Respons beträffande fysisk funktion samt hälsorelaterade resultat

I RA-I och RA-II rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikanta förbättringar av fysisk funktion utvärderat med Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) och av trötthet rapporterad med hjälp av Fatigue Assessment Scale (FAS) från vecka 1 och till slutet av studierna jämfört med placebo. I båda kliniska studierna rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikant större förbättring i SF-36 Physical and Mental Component Summaries och alla domänpoängen. Förbättring av fysiska funktioner och HRQoL bibehölls i 2 år i den öppna uppföljningsstudien till RA-I. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade statistiskt signifikant förbättring i Work Productivity Survey jämfört med placebo.

I den kliniska studien C-EARLY, rapporterades signifikanta förbättringar avseende smärta i vecka 52 för patienter som behandlats med Cimzia + metotrexat jämfört med placebo + metotrexat (-48,5 mot -44 (minsta kvadrat medelvärde) ($p < 0,05$)). Utvärderingen av smärta gjordes med hjälp av PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain).

DoseFlex studien

Cimzias effekt och säkerhet vid två olika dosregimer (200 mg varannan vecka respektive 400 mg var fjärde vecka) jämfört med placebo har studerats i en 18 veckor, öppen "run-in" och 16 veckor randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie i vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit diagnostiserade enligt ACR-kriterier och med en otillräcklig respons till metotrexat.

Patienterna fick en startdos om 400 mg Cimzia, vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka under den inledande öppna delen av studien. Patienter som svarat på behandlingen (uppnådde ACR 20) vecka 16, randomiserades vecka 18 till 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo i kombination med metotrexat under ytterligare 16 veckor (total studietid: 34 veckor). De tre grupperna var välbalanserade avseende kliniskt svar under den aktiva "run-in" perioden (ACR 20: 83-84% vecka 18).

Studiens primära effektmått var ACR 20 respons vid vecka 34. Resultaten vecka 34 finns i tabell 7. Båda behandlingsregimerna med Cimzia visade fortsatt kliniskt svar som var statistiskt signifikant jämfört med placebo vid vecka 34. Effektmåttet ACR 20 uppnåddes för både 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg Cimzia var fjärde vecka.

Tabell 7 ACR svar för DoseFlex studien vecka 34

Behandlingsregim vecka 0 till 16	Cimzia 400 mg + metotrexat vecka 0, 2 och 4, därefter Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka		
Randomiserad, dubbelblind behandlingsregim vecka 18 till 34	Placebo + metotrexat N=69	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=70	Cimzia 400 mg + metotrexat var fjärde vecka N=69
ACR 20 p-värde*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 p-värde*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 p-värde*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: ej tillämpligt

*p-värden för jämförelse av behandlingarna (Cimzia 200 mg jämfört med placebo och Cimzia 400 mg jämfört med placebo) är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling är inkluderat.

Axial spondylartrit (subpopulationer av icke-radiografisk axial spondylartrit och ankyloserande spondylit)

AS001

Effekt och säkerhet hos Cimzia har utvärderats i en, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (AS001) med 325 patienter ≥ 18 år gamla med aktiv axial spondylartrit som debuterat i vuxen ålder och som pågått i minst 3 månader, definierat enligt Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Criteria för klassificering av axial spondylartrit. Populationen av patienter med axial spondylartrit innefattade subpopulationer med och utan (icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)) radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (AS) (även kallad radiografisk axial spondylartrit). Patienterna hade aktiv sjukdom, definierat enligt Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , ryggsmärta ≥ 4 på en Numerical Rating Scale (NRS) från 0 till 10 och förhöjt CRP eller tecken på sakroiliit på magnetresonanstomografi (MR). Patienterna skulle ha varit intoleranta mot, eller haft ett otillräckligt svar på åtminstone en NSAID. Totalt 16% av patienterna hade tidigare exponerats för TNF-antagonist. Patienterna behandlades med en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 (för båda behandlingsgrupperna) eller placebo, följt av antingen 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo. Totalt 87,7% av patienterna fick parallell behandling med NSAID. Den primära effektvariabeln var respons på ASAS20 vid vecka 12.

Den 24 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade behandlingsperioden i studien följdes av en 24-veckors dosblind period och en 156-veckors öppen behandlingsperiod. Maximal varaktighet av studien var 204 veckor. Alla patienter fick Cimzia, både i den dosblinda och i den öppna uppföljningsperioden. Totalt 199 patienter (61,2% av de randomiserade patienterna) fullföljde studien fram till vecka 204.

Utfall avseende primärt effektmått

I AS001-studien erhöles respons på ASAS20 vid vecka 12 hos 58% av patienterna som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och hos 64% av patienterna som fick 400 mg Cimzia var fjärde vecka jämfört med 38% av patienterna som fick placebo ($p < 0,01$). I den totala populationen var andelen patienter som svarade på ASAS20 kliniskt relevant och signifikant högre vid varje besök från vecka 1 till vecka 24 ($p \leq 0,001$ vid varje besök) för behandlingsgrupperna som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg Cimzia var fjärde vecka jämfört med placebo. Vid vecka 12 och 24 var andelen patienter med ett ASAS40 svar större i grupperna behandlade med Cimzia jämfört med placebo.

Liknande resultat erhöles både i subpopulationerna med ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit. Hos kvinnliga patienter skilde sig inte ASAS20-svaret statistiskt signifikant jämfört med placebo förrän efter vecka 12.

Förbättringar i ASAS 5/6, partiell remission och BASDAI-50 var statistiskt signifikanta vid vecka 12 och vecka 24 och upprätthölls till vecka 48 i den totala populationen liksom i subpopulationerna. Utfallet avseende primärt effektmått i AS001-studien visas i Tabell 8.

Av de patienter som var kvar i studien bibehölls förbättringar av alla tidigare nämnda primära effektmått fram till vecka 204 i den totala populationen liksom i subpopulationerna.

Tabell 8 Utfall avseende primärt effektmått i den kliniska studien AS001 (procent av patienterna)

Parametrar	Ankyloserande spondylit		Icke-radiografisk axial spondylartrit		Axial spondylartrit Hela populationen	
	Placebo N=57	Cimzia alla dos- regimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alla dos- regimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alla dos- regimer ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Vecka 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Vecka 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Vecka 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Vecka 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Vecka 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Vecka 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Partiell remission^(c,d)						
Vecka 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Vecka 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
Vecka 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Vecka 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Cimzia alla dosregimer = data från Cimzia 200 mg administrerad varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4 samt Cimzia 400 mg administrerad var 4:e vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4

^(b) Resultat från randomiserade patienter

^(c) p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.

^(d) Fullt analys set

NA = ej tillgängligt

*p≤0,05, Cimzia vs placebo

**p<0,001, Cimzia vs placebo

Rörlighet i ryggraden

Rörligheten i ryggraden utvärderades i den dubbelblinda placebokontrollerade perioden med hjälp av BASMI vid flera tidpunkter inklusive baseline, vecka 12 och vecka 24. Kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta skillnader hos patienter behandlade med Cimzia jämfört med patienter behandlade med placebo påvisades vid varje besök efter baseline. Skillnaden mot placebo tenderade att vara större hos patienter med nr-axSpA än hos subpopulationen med AS, vilket skulle kunna bero på mindre kronisk strukturell skada hos patienter med nr-axSpA. Förbättringen av BASMI linear score som uppnåts vid vecka 24 bibehölls till vecka 204 för de patienter som var kvar i studien.

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterade utfall

I AS001-studien rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikanta förbättringar av fysisk funktion utvärderad enligt BASFI, och med avseende på smärta utvärderad enligt Total och Nattlig

Ryggsmärta NRS-skalar, jämfört med placebo. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade signifikanta förbättringar jämfört med placebo, med avseende på trötthet (fatigue), rapporterat via BASDAI-fatigue delfrågan, hälsorelaterad livskvalitet mätt via ankyloserande spondylit QoL (ASOoL) och SF-36 Physical and Mental Component Summaries-skalorna och alla delvärden. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade signifikanta förbättringar av axial spondylartrit-relaterad produktivitet i arbete och i hushållsarbete, rapporterat via Work Productivity Survey, jämfört med patienter som behandlats med placebo. För de patienter som var kvar i studien bibehölls förbättringarna av alla tidigare nämnda effektmått i hög utsträckning till vecka 204.

Hämning av inflammation utvärderat med magnetröntgen (MR)

I en röntgensubstudie av 153 patienter undersöktes tecken på inflammation med MR vid vecka 12 och uttryckt som förändring från baseline i SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) poäng för sacroiliacalederna och ASSpiMRI-a poäng enligt Berlinmetoden för ryggraden. Signifikant förhindrande av tecken på inflammation i både sacroiliacalederna och ryggraden observerades vid vecka 12 hos patienter behandlade med Cimzia (alla dosgrupper), i den totala axial spondylartrit populationen liksom i subpopulationer av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit. Av de patienter som var kvar i studien, och som hade värden både vid baseline och vecka 204, bibehölls i stor utsträckning hämningen av tecken på inflammation i både sacroiliacalederna (n=72) och ryggraden (n=82) fram till vecka 204 i den totala axial spondylartrit populationen liksom i både AS och nr-axSpA subpopulationerna.

C-OPTIMISE

Effekt och säkerhet av dosminskning och utsättning av behandling hos patienter med varaktig remission bedömdes hos vuxna patienter (i åldern 18–45 år) med tidig aktiv axSpA (symtomens varaktighet mindre än 5 år), ASDAS-poäng $\geq 2,1$ (och liknande inklusionskriterier för sjukdom som i AS001-studien), som haft otillräckligt svar på minst två NSAID eller haft en intolerans eller kontraindikation mot NSAID. Patienterna tillhörde såväl axSpA-subpopulationerna AS som nr-axSpA och inkluderades i en öppen 48-veckors inkörningsperiod (del A) under vilken de alla fick tre laddningsdoser på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka från vecka 6 till vecka 46.

Patienter som uppnådde varaktig remission (definierad som inaktiv sjukdom [ASDAS $< 1,3$] under en period på minst 12 veckor) och förblev i remission vid vecka 48, randomiserades till del B och fick antingen 200 mg Cimzia varannan vecka (n=104), 200 mg Cimzia var fjärde vecka (dosminskning, n=105) eller placebo (utsättning av behandling, n=104) i 48 veckor.

Den primära effektvariabeln var den andel patienter som inte upplevde ett skov under del B.

Patienter som upplevde ett skov under del B, dvs hade ASDAS $\geq 2,1$ vid två på varandra följande besök eller ASDAS $> 3,5$ vid något besök under del B, fick undsättningsbehandling bestående av 200 mg Cimzia varannan vecka i minst 12 veckor (med en laddningsdos om 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 för placebobehandlade patienter).

Kliniskt svar

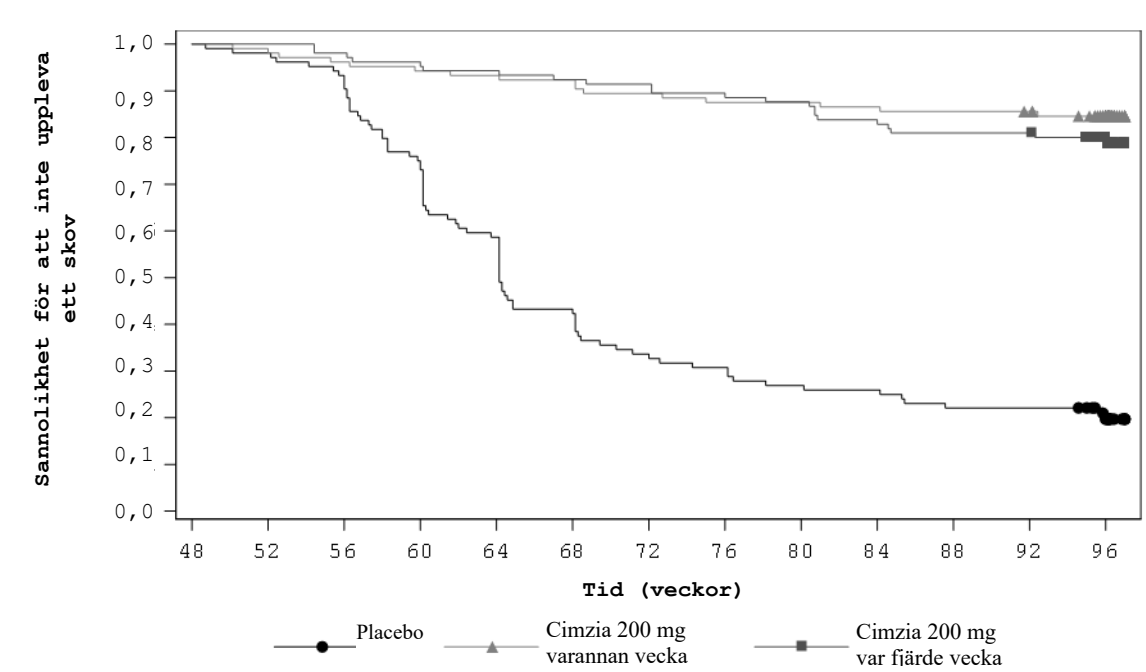
Andelen patienter som uppnådde varaktig remission vid vecka 48 i del A var 43,9 % av den totala axSpA-populationen och var liknande i subpopulationerna nr-axSpA (45,3 %) och AS (42,8 %).

Av de patienter som randomiserades till del B (n=313) upplevde en statistiskt signifikant ($p < 0,001$, NRI) större andel inget skov när de fortsatte behandlingen med 200 mg Cimzia varannan vecka (83,7 %) eller 200 mg Cimzia var fjärde vecka (79,0 %) jämfört med utsättning av behandling (20,2 %).

Skillnaden i tiden till skov mellan gruppen med behandlingsutsättning och någondera av de grupper som fick behandling med Cimzia var statistiskt signifikant ($p < 0,001$ i varje jämförelse) och kliniskt

betydelsefull. I placebogrupperna började skov förekomma ungefär 8 veckor efter utsättning av Cimzia, och merparten av skoven inträffade inom 24 veckor efter utsättning av behandling (figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över tid till skov



Patienter för vilka data saknas betraktades som icke-svaranden (NRI; Non-responder imputation).

Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

Anm.: Tid till skov definierades som tiden från randomiseringdatumet till det datum skovet inträffade.

För studiedeltagare som inte hade ett skov uteslöts tiden till skov vid datumet för besöket vecka 96.

Kaplan-Meier-grafen kortades ned till 97 veckor när < 5 % av deltagarna var kvar i studien.

Resultat för del B visas i tabell 9.

Tabell 9 Bibehållande av kliniskt svar i del B vid vecka 96

Effektmått	Placebo (utsättning av behandling) n=104	200 mg CIMZIA varannan vecka n=104	200 mg CIMZIA var fjärde vecka n=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Del B baseline (vecka 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
vecka 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Del B baseline (vecka 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
vecka 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI förändring från del B baseline (vecka 48), minsta kvadrat-medelvärde (SE)²			
vecka 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS förändring från del B baseline (vecka 48), minsta kvadrat-medelvärde (SE)²			

Effektmått	Placebo (utsättning av behandling) n=104	200 mg CIMZIA varannan vecka n=104	200 mg CIMZIA var fjärde vecka n=105
vecka 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Patienter för vilka data saknas betraktades som icke-svaranden (NRI; Non-responder imputation).

Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

² Med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM). Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

ASDAS-MI = Skalan för avsevärd förbättring av ankyloserande spondylit-aktivitet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement); ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40 = ASAS40 % svarkriterium; SE = standardfel;

Anm.: Avsevärd förbättring enligt ASDAS definieras som en minskning från baseline $\geq 2,0$.

Anm.: Del A baseline användes som referensvärde för att fastställa kliniska förbättringsvariabler enligt ASDAS och ASAS-variabler

* Nominellt $p < 0,001$, CIMZIA jämfört med placebo

Hämning av inflammation utvärderat med magnetröntgen (MR)

I del B bedömdes tecken på inflammation med MR vid vecka 48 och vid vecka 96 uttryckt som förändringar från baseline i SIJ SPARCC- och ASSpiMRI-a-poäng enligt Berlinmetoden. Patienter som hade en varaktig remission vid vecka 48 hade ingen eller en väldigt låg nivå av inflammation, och ingen betydelsefull ökning av inflammation observerades vid vecka 96 oavsett vilken behandlingsgrupp de tillhörde.

Återbehandling av patienter som får ett skov

I del B fick 70 % (73/104) av de patienter som fick placebo, 14 % (15/105) av de patienter som fick 200 mg Cimzia var fjärde vecka och 6,7 % (7/104) av de patienter som fick 200 mg Cimzia varannan vecka ett skov efter vilket de behandlades med 200 mg Cimzia varannan vecka.

Av de 15 patienter som fick skov i gruppen som fick 200 mg Cimzia var fjärde vecka genomgick samtliga patienter 12 veckors undsättningsbehandling med Cimzia och hade tillgängliga ASDAS-data, varav 12 (80 %) enligt ASDAS hade låg eller inaktiv sjukdomsaktivitet (dvs. samtliga ASDAS $< 2,1$) 12 veckor efter att de åter börjat få den öppna behandlingen.

Av de 73 patienter som fick skov i gruppen för behandlingsutsättning genomgick 71 patienter 12 veckors undsättningsbehandling med Cimzia och hade tillgängliga ASDAS-data, varav 64 (90 %) enligt ASDAS hade låg eller inaktiv sjukdomsaktivitet (dvs. samtliga ASDAS $< 2,1$) 12 veckor efter att de åter börjat få den öppna behandlingen.

Utifrån resultaten från C-OPTIMISE kan en dosminskning hos patienter med varaktig remission ett år efter behandling med Cimzia övervägas (se avsnitt 4.2). Utsättning av behandling med Cimzia är förknippat med en hög risk för skov.

Icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

Effekt och säkerhet för Cimzia utvärderades i en 52 veckor lång randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterstudie (AS0006) hos 317 patienter ≥ 18 år med axial spondylartrit som debuterat i vuxen ålder och ryggsmärta som pågått i minst 12 månader. Patienter skulle uppfylla ASAS-kriterierna för nr-axSpA (ingen familjehistorik och bra svar på NSAID) och ha haft objektiva tecken på inflammation påvisat med nivåer av C-reaktivt protein (CRP) över den övre normalgränsen och/eller sakroiliit på magnetresonanstomografi (MR) som är tecken på inflammatorisk sjukdom [positivt CRP ($> \text{ULN}$) och/eller positiv MR] men utan definitiva radiografiska tecken på strukturell skada i sakroiliakalederna. Patienter hade aktiv sjukdom definierat enligt BASDAI ≥ 4 och ryggsmärta ≥ 4 på NRS från 0 till 10. Patienter skulle ha varit intoleranta mot eller haft ett otillräckligt

svar på minst två NSAID. Patienter behandlades med placebo eller en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka. Användning och dosjustering av standardvård (t.ex. NSAID, DMARD, kortikosteroider och analgetika) tilläts när som helst. Den primära effektvariabeln var poäng enligt skalan för större förbättring av ankyloserande spondylit-aktivitet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) vid vecka 52. ASDAS-MI-respons definierades som en ASDAS-minskning (förbättring) $\geq 2,0$ I förhållande till baseline eller resultat med lägsta möjliga poäng. ASAS 40 var ett sekundärt effektmått.

Vid baseline hade 37 % och 41 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet ($ASDAS \geq 2,1, \leq 3,5$) och 62 % och 58 % av patienterna hade en mycket hög sjukdomsaktivitet ($ASDAS > 3,5$) i CIMZIA-gruppen respektive placebogruppen.

Kliniskt svar

Studie AS0006, utförd med patienter utan radiografiska tecken på inflammation i sakroiliakalederna, bekräftade effekten som tidigare uppvisats i denna undergrupp i AS001-studien.

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med Cimzia uppnådde ASDAS-MI-respons vid vecka 52 jämfört med patienterna som behandlades med placebo. Patienter som behandlades med Cimzia hade även förbättringar jämfört med placebo i flera komponenter av axial spondylartrit-aktivitet, inklusive CRP. Vid både vecka 12 och 52 var ASAS 40-responserna signifikant bättre än för placebo. De huvudsakliga resultaten visas i tabell 10.

Tabell 10: ASDAS-MI- och ASAS 40-responser i AS0006 (procentandel av patienter)

Parametrar	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg varannan vecka N = 159
ASDAS-MI Vecka 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Vecka 12	11 %	48 %*
Vecka 52	16 %	57 %*

^a Cimzia administrerat varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vid vecka 0, 2 och 4.

* $p < 0,001$

Alla procentandelar återspeglar andelen patienter som svarade i den fullständiga analysuppsättningen.

Vid vecka 52 var procentandelen av patienter som uppnådde inaktiv sjukdom enligt ASDAS ($ASDAS < 1,3$) 36,4 % i Cimzia-gruppen jämfört med 11,8 % i placebogruppen.

Vid vecka 52 uppvisade patienter som behandlades med Cimzia en kliniskt betydelsefull förbättring enligt MASES jämfört med placebo (genomsnittlig LS-förändring från baseline -2,4 respektive -0,2).

Psoriasisartrit

Effekt och säkerhet av Cimzia utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie (PsA001) med 409 patienter ≥ 18 år som drabbats av psoriasisartrit i vuxen ålder och med aktiv psoriasisartrit under minst 6 månader enligt CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterierna. Patienterna hade ≥ 3 svullna och ömma leder och förhöjda nivåer av akutfasreaktanter. Patienterna hade även aktiv hudpsoriasis eller dokumenterad sjukdomshistoria och hade inte svarat på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD). Tidigare behandling med en TNF-antagonist var tillåtet och 20% av patienterna hade tidigare behandlats med TNF-antagonister. Patienterna fick en startdos med 400 mg Cimzia vecka 0, 2 och 4 (för båda behandlingsgrupperna) eller placebo och därefter 200 mg Cimzia varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka eller placebo varannan vecka. Andelen patienter som fick samtidig behandling med NSAID och konventionell DMARD var 72,6% respektive 70,2%. De två primära effektmåten var andelen patienter som uppnådde ACR 20 svar vecka 12 och förändring från baseline med avseende på mTSS (modified Total Sharp Score) vecka 24. Effekt och säkerhet av Cimzia för patienter med psoriasisartrit och vars dominerande symtom var sacroilitis eller axiell spondylartrit har inte utvärderats separat.

Den 24 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade behandlingsperioden i studien följdes av en 24-veckors dosblind period och en 168-veckors öppen behandlingsperiod. Maximal varaktighet av studien var 216 veckor. Alla patienter fick Cimzia, både i den dosblinda och i den öppna uppföljningsperioden. Totalt 264 patienter (64,5%) fullföljde studien fram till vecka 216.

ACR svar

Patienter som behandlats med Cimzia hade statistiskt signifikant högre ACR 20 svar vecka 12 och vecka 24 jämfört med placebobehandlade patienter ($p < 0,001$). Andelen patienter med ACR 20 svar var kliniskt relevant för behandlingsgrupperna med 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg var fjärde vecka jämfört med placebo vid varje besök efter baseline till och med vecka 24 (nominellt $p \leq 0,001$ vid varje besök). Patienter som behandlats med Cimzia hade även signifikant förbättring avseende ACR 50 och 70 svar. Förbättring avseende parametrar karaktäristiska för perifer aktiv psoriasisartrit (t ex antalet svullna leder, antalet ömma leder, daktylit och entesit) sågs hos Cimziabehandlade patienter (nominellt p -värde $< 0,01$) vecka 12 och vecka 24. Viktiga effektmått från den kliniska studien PsA001 finns i tabell 11.

Tabell 11 Viktiga effektmått för den kliniska studien PsA001 (procent av patienterna)

Respons	Placebo N=136	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Vecka 12	24%	58%**	52%**
Vecka 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Vecka 12	11%	36%**	33%**
Vecka 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Vecka 12	3%	25%**	13%*
Vecka 24	4%	28%**	24%**
Respons	Placebo N=86	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
Vecka 12	14%	47%***	47%***
Vecka 24	15%	62%***	61%***
Vecka 48	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia dos administrerad varannan vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

^(b) Cimzia dos administrerad var fjärde vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

^(c) Patienter med minst 3% psoriasis BSA vid baseline

*p<0,01, Cimzia vs placebo

**p<0,001, Cimzia vs placebo

***p<0,001(nominellt), Cimzia vs placebo

Resultat från randomiserade populationer. Behandlingsskillnader: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (och motsvarande 95% konfidensintervall samt p-värde) har utvärderats enligt ett tvåsidigt Wald asymptotiskt standardfelstest. NRI (Non-responder Imputation) används för patienter som missat behandling eller där data saknas.

Av 273 patienter som randomiserats till 200 mg Cimzia varannan vecka eller 400 mg Cimzia var fjärde vecka var 237 (86,6%) fortfarande kvar på denna behandling vecka 48. Av de 138 patienter som randomiserats till 200 mg Cimzia varannan vecka hade 92, 68 respektive 48 stycken

ACR 20, ACR 50 respektive ACR 70 svar vid vecka 48. Av de 135 patienter som randomiserats till 400 mg Cimzia var fjärde vecka hade 89, 62 respektive 41 stycken ACR 20, ACR 50 respektive ACR 70 svar.

Av de patienter som var kvar i studien bibehölls ACR 20, 50 och 70 svaret fram till vecka 216. Detta var också fallet för andra parametrar för perifer aktivitet (t ex antal svullna leder, antal ömma leder, daktylit och entesit)

Radiografisk utvärdering

I den kliniska studien PsA001, gjordes en radiografisk utvärdering avseende utveckling av strukturella skador som uttrycktes som förändring av mTSS (modified Total Sharp Score) och dess komponenter ES (Erosion Score) och JSN (joint Space Narrowing Score) vid vecka 24 jämfört med baseline. mTSS skalan var modifierad för psoriasisartrit genom att inkludera även de distala interfalangeallederna i handen. Cimziabehandlingen motverkade utvecklingen av strukturella skador jämfört med placebo vecka 24 mätt som förändring från baseline i total mTSS poäng (LSmedel [±SE] poäng: 0,28 [±0,07] i placebogruppen jämfört med 0,06 [±0,06] i samtliga Cimzia behandlingsgrupper; p=0,007). Den motverkade utvecklingen av strukturella skador kvarstod vid behandling med Cimzia upp till vecka 48 för de subgrupper av patienter som hade en högre risk för strukturella skador (patienter med mTSS poäng vid baseline på > 6). Den motverkade utvecklingen av strukturella skador var ytterligare bibehållen upp till vecka 216 för patienter som var kvar i studien.

Fysiskt funktionssvar och hälsorelaterade utfall

I den kliniska studien PsA001, rapporterades signifikanta förbättringar avseende fysiska funktionstest för patienter som behandlats med Cimzia jämfört med placebo. Utvärderingen gjordes med hjälp av HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) för smärta utvärderat enligt PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain) och trötthet (fatigue) rapporterat enligt FAS (Fatigue Assessment Scale). För patienter behandlade med Cimzia rapporterades signifikanta förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet (QoL) jämfört med placebo. Utvärderingen gjordes enligt psoriasisartrit livskvalitet (PsAQoL) och SF-36 Physical and Mental Components och med psoriasisartrit relaterad produktivitet i arbete och i hushållsarbete, rapporterat via Work Productivity Survey. Förbättringar av alla tidigare nämnda effektmått bibehölls fram till vecka 216.

Plackpsoriasis

Cimzias effekt och säkerhet har utvärderats i 2 placebokontrollerade studier (CIMPASI-1 och CIMPASI-2) och en placebo- och aktivt kontrollerad studie (CIMPACT) hos patienter ≥ 18 år med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis under minst 6 månader. Patienter hade en PASI-poäng (Psoriasis Area and Severity Index, index av drabbad yta och grad av psoriasis) ≥ 12 , BSA-involvering (Body Surface Area, kroppsytan) $\geq 10\%$, PGA (Physician's Global Assessment, läkarnas globala skattningsmetod) ≥ 3 , och var i behov av systemisk terapi och/eller fototerapi och/eller fotokemoterapi. Patienter som var "primary non-responders", d.v.s. inte visade terapeutiskt svar på någon tidigare biologisk behandling (definierat som inget svar inom de första 12 veckornas behandling) var exkluderade från fas III-studierna (CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT). I CIMPACT-studien utvärderades Cimzias effekt och säkerhet jämfört med etanercept.

I studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 var de co-primära effektmåten andelen med patienter som uppnådde PASI 75 och PGA "läkt" eller "nästan läkt" (med minst en 2-poängsreduktion från baseline) vecka 16. I CIMPACT-studien var det primära effektmåttet andelen med patienter som uppnådde PASI 75 vecka 12. PASI 75 och PGA vecka 16 var viktiga sekundära effektmått. PASI 90 vecka 16 var ett viktigt sekundärt effektmått i alla 3 studier.

CIMPASI-1 och CIMPASI-2 utvärderade 234 patienter respektive 227 patienter. I båda studier randomiserades patienter till placebo eller 200 mg Cimzia varannan vecka (efter en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4) eller 400 mg Cimzia varannan vecka. Vid vecka 16 fortsatte patienter som randomiserats till Cimzia och som uppnådde en PASI 50-respons att få Cimzia upp till vecka 48 med samma randomiserade dos. Patienter som ursprungligen randomiserats till placebo och som uppnått PASI 50-respons men inte PASI 75-respons vecka 16 fick 200 mg Cimzia varannan vecka (med laddningsdos 400 mg Cimzia vecka 16, 18 och 20). Patienter med otillräckligt svar vecka 16 (patienter som inte uppnår PASI 50) hade möjlighet att få 400 mg Cimzia varannan vecka med öppen behandling under högst 128 veckor.

CIMPACT-studien utvärderade 559 patienter. Patienter randomiserades till placebo eller 200 mg Cimzia varannan vecka (efter en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4) eller 400 mg Cimzia varannan vecka upp till vecka 16, eller etanercept 50 mg två gånger i veckan, upp till vecka 12. Patienterna som ursprungligen randomiserades till Cimzia, som uppnådde en PASI75-respons vid vecka 16, återrandomiserades baserat på deras ursprungliga doseringsschema. Patienter som stod på Cimzia 200 mg varannan vecka, återrandomiserades till Cimzia 200 mg varannan vecka, Cimzia 400 mg var 4:e vecka eller placebo. Patienter som stod på Cimzia 400 mg varannan vecka återrandomiserades till Cimzia 400 mg varannan vecka, Cimzia 200 mg varannan vecka, eller placebo. Patienterna utvärderades på ett dubbelblindt, placebokontrollerat sätt till och med vecka 48. Alla patienter som inte uppnådde en PASI 75-respons vid vecka 16, påbörjade en nedtrappningsgrupp och fick Cimzia 400 mg varannan vecka med öppen behandling under högst 128 veckor.

I alla tre studier följdes den blindade 48 veckor långa underhållsperioden av en 96 veckor lång öppen behandlingsperiod för patienter som uppnådde PASI 50-respons vid vecka 48. Alla dessa patienter, inklusive de som fick Cimzia 400 mg varannan vecka, påbörjade den öppna perioden med Cimzia 200 mg varannan vecka.

Patienterna var huvudsakligen män (64 %) och vita (94 %), med en medelålder på 45,7 år (18 till 80 år). Av dessa var 7,2 % ≥ 65 år.

Av de 850 patienter som randomiserats till placebo eller Cimzia i dessa placebokontrollerade studier var 29 % av patienterna behandlingsnaiva för tidigare systemisk terapi för psoriasisbehandling. 47 % hade fått tidigare fototerapi eller fotokemoterapi och 30 % hade fått tidigare biologisk terapi för behandlingen av psoriasis. Av de 850 patienterna hade 14 % fått minst en TNF-antagonist, 13 % hade fått en anti-IL-17 och 5 % hade fått en anti-IL-12/23. 18 % av patienter rapporterade tidigare psoriasisartrit vid baseline. Genomsnittlig PASI-poäng vid baseline var 20 och varierade mellan 12 och 69. PGA-poäng vid baseline varierade mellan måttlig (70 %) och svår (30 %). Genomsnittlig BSA vid baseline var 25 % och varierade mellan 10 % och 96 %.

Kliniskt svar vid vecka 16 och 48

De viktigaste resultaten av studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 visas i tabell 12.

Tabell 12: Kliniskt svar i studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 vid vecka 16 och vecka 48

Tabell 12: Kliniskt svar i studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 vid vecka 16 och vecka 48					
	Vecka 16			Vecka 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA klar eller nästan klar ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N= 91	Cimzia 400 mg Q2W N= 87
PGA klar eller nästan klar ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

^{a)} 200 mg Cimzia administrerades varannan vecka, vilket föregicks av en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5-kategoriskala. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av plackett och ingen till minimal fokal fjällning.

* Cimzia jämfört med placebo: $p < 0,0001$.

Svarsfrekvenser och p-värden för PASI och PGA uppskattades baserat på en logistisk regressionsmodell där data som saknas imputerades genom att använda flera imputationer baserat på MCMC-metoden (Markov Chain Monte Carlo). Försöksperson i "escape"-arm eller som avbröt studien (eftersom de inte uppnådde PASI 50-respons) räknades som "non-responder" vecka 48. Resultat är från den randomiserade populationen.

Huvudresultaten av CIMPACT-prövningen visas i tabell 13.

Tabell 13: Kliniskt svar i CIMPACT-studie vecka 12 och vecka 16

	Vecka 12				Vecka 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5 %	61,3 %* [§]	66,7 %* ^{§§}	53,3 %	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*

PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1 %	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA klar eller nästan klar ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} 200 mg Cimzia administrerades varannan vecka, vilket föregicks av en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2, 4.

^{b)} PGA 5-kategoriskala. Framgångsrik behandling med svaren ”läkt” eller ”nästan läkt” innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av plackett och ingen till minimal fokal fjällning.

* Cimzia jämfört med placebo: $p < 0,0001$. 200 mg Cimzia varannan vecka jämfört med etanercept 50 två gånger per vecka, påvisade ”non-inferiority” skillnad mellan etanercept och 200 mg Cimzia varannan vecka var 8,0 %, 95 % CI -2,9; 18,9, baserat på en förspecificerad ekvivalensmarginal på 10 %).

§§ Cimzia 400 mg varannan vecka jämfört med etanercept 50 mg två gånger i veckan, påvisade överlägsenhet ($p < 0,05$)

** Cimzia jämfört med placebo $p < 0,001$. Responsfrekvenser och p-värden baserade på en logistisk regressionsmodell.

Saknade data imputerades med användning av multipel imputation, baserat på MCMC-metoden.

Resultat är från den randomiserade populationen.

I alla 3 studier var responsfrekvensen för PASI 75 och PGA läkt eller nästan läkt anmärkningsvärt större för Cimzia jämfört med placebo med början med vecka 4.

Båda Cimzia-doser visade effekt jämfört med placebo oavsett ålder, kön, kroppsvikt, kroppsmasseindex (body mass index, BMI), psoriasisjukdomens varaktighet, tidigare systemisk behandling och tidigare behandling med biologiska läkemedel.

Bibehållande av respons

I en integrerad analys av CIMPASI-1 och CIMPASI-2, bland patienter som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 och fick 400 mg Cimzia varannan vecka (N=134 av 175 randomiserade patienter) eller 200 mg Cimzia varannan vecka (N=132 av 186 randomiserade patienter) var frekvenserna för bibehållande av respons vid vecka 48 98,0 % respektive 87,5 %. Bland patienter med PGA som var läkt eller nästan läkt vid vecka 16 och som fick 400 mg Cimzia varannan vecka (N=103 av 175) eller 200 mg Cimzia varannan vecka (N=95 av 186) var frekvenserna för bibehållande av respons vid vecka 48 85,9 % respektive 84,3 %.

Efter ytterligare 96 veckors öppen behandling (vecka 144) utvärderades bibehållandet av respons. 21 % av de randomiserade patienterna kunde inte följas upp vid vecka 144. Ungefär 27 % av de patienter som fullföljde studien och påbörjade den öppna behandlingen (vecka 48–144) med Cimzia 200 mg varannan vecka fick doshöjning till Cimzia 400 mg varannan vecka för bibehållande av respons. I en analys där alla patienter med behandlingssvikt betraktades som icke-svaranden var bibehållandet av respons i behandlingsgruppen som fick Cimzia 200 mg varannan vecka efter ytterligare 96 veckors öppen behandling 84,5 % för resultatmättet PASI 75 för studiepatienter som uppnådde respons vid vecka 16 och 78,4 % för resultatmättet PGA läkt eller nästan läkt. Bibehållandet av respons i behandlingsgruppen som fick Cimzia 400 mg varannan vecka och som påbörjade den öppna perioden med Cimzia 200 mg varannan vecka var 84,7 % för PASI 75 för studiepatienter som uppnådde respons vid vecka 16 och 73,1 % för PGA läkt eller nästan läkt.

Dessa responsfrekvenser var baserade på en logistisk regressionsmodell där data som saknas imputerades för 48 eller 144 veckor genom att använda flera imputationer (MCMC-metoden) i kombination med NRI vid behandlingssvikt.

I CIMPACT-studien, bland de som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 som fick 400 mg Cimzia varannan vecka och som återigen randomiserades till antingen 400 mg Cimzia varannan vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo, förekom det ett högre procentvärde av dem som uppnådde PASI 75 vid vecka 48 i Cimzia-grupperna jämfört med placebo (98,0 %, 80,0 % respektive 36,0 %). Bland de som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och som återigen randomiserades till antingen 400 mg Cimzia var fjärde vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo, förekom det också ett högre procentvärde av dem som uppnådde PASI 75 vid vecka 48 i Cimzia-grupperna jämfört med placebo (88,6 %, 79,5 % respektive 45,5 %). ”Non-responder imputation” användes för data som saknades.

Livskvalitet/patientrapporterade utfall

Statistiskt signifikanta förbättringar vid vecka 16 (CIMPASI-1 och CIMPASI-2), från baseline jämfört med placebo, påvisades i DLQI (Dermatology Life Quality Index). Genomsnittliga minskningar (förbättringar) i DLQI från baseline varierade från -8,9 till -11,1 med Cimzia 200 mg varannan vecka, från -9,6 till -10,0 med Cimzia 400 mg varannan vecka, jämfört med -2,9 till -3,3 för placebo vid vecka 16.

Vid vecka 16, förknippades Cimzia-behandling dessutom med en större andel av patienter som uppnådde en DLQI-poäng (Dermatology Life Quality Index) på 0 eller 1 (400 mg Cimzia varannan vecka, 45,5 % respektive 50,6 %; 200 mg Cimzia varannan vecka, 47,4 % respektive 46,2 %, jämfört med placebo, 5,9 % respektive 8,2 %).

Förbättringar i DLQI-poäng bibehölls eller minskade något till och med vecka 144.

Cimzia-behandlade patienter rapporterade större förbättring jämfört med placebo i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-D.

Immunogenicitet

Nedanstående data återspeglar den andel patienter vars testresultat betraktades som positiva för antikroppar mot certolizumabpegol enligt ELISA-metoden och senare enligt en känsligare metod och är starkt beroende av testets känslighet och specificitet. Den observerade incidensen av antikroppspositivitet (inklusive neutraliserande antikropp) i ett test är starkt beroende av ett flertal faktorer, inklusive testets känslighet och specificitet, testmetod, hantering av prover, tidpunkten för provinsamlingen, samtidig behandling med andra läkemedel och bakomliggande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelse av incidensen av antikroppar mot certolizumabpegol i nedan beskrivna studier med incidensen av antikroppar i andra studier eller mot andra produkter vara missvisande.

Reumatoid artrit

Den totala procentandelen av patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbara vid minst ett tillfälle var 9,6% i placebokontrollerade studier för reumatoid artrit. Ungefär en tredjedel av antikroppspositiva patienter hade antikroppar med neutraliserande aktivitet *in vitro*. Patienter som samtidigt behandlades med immunsuppressiva läkemedel (metotrexat) hade en lägre frekvens av antikropps bildning än patienter som inte tog immunsuppressiva läkemedel vid studiestart. Antikropps bildning var förknippad med lägre läkemedelskoncentrationer i plasma och, hos vissa patienter, minskad effekt.

I två oblandade långtidstudier (upp till 5 års exponering) var den totala procentandelen av patienter med mätbara mängder antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle 13% (8,4% av samtliga patienter hade en övergående antikropps bildning och ytterligare 4,7% hade en bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva med en ihållande minskning av plasma koncentrationen av Cimzia uppskattades vara 9,1%. I likhet med resultaten från placebokontrollerade studier var positiva testresultat för antikroppar associerat med minskad effekt hos vissa patienter.

En farmakodynamisk modell baserad på data från fas III-studier förutspår att omkring 15% av patienterna utvecklar antikroppar inom 6 månader vid rekommenderad dosering (200 mg varannan vecka efter en startdos) utan samtidig behandling med metotrexat. Detta tal minskar med ökande doser av samtidig behandling med metotrexat. Dessa data är rimligt överensstämmande med observerade data.

Psoriasisartrit

Den totala andelen patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbart vid åtminstone ett tillfälle upp till vecka 24 var 11,7% i den placebokontrollerade fas III studien med psoriasisartritpatienter. Antikroppsbildningen var associerad med sänkt plasmakoncentration av läkemedlet.

Under loppet av hela studien (upp till 4 års exponering) var den totala andelen av patienter med antikroppar mot Cimzia, som var mätbara vid minst ett tillfälle, 17,3% (8,7% hade en övergående antikroppsbildning och ytterligare 8,7% hade en bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva, med en ihållande minskning av läkemedlets plasmakoncentration, uppskattades vara 11,5%.

Plackpsoriasis

I placebo- och aktivt kontrollerade studier för fas III var procentvärdena för patienter som var positiva för antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle under behandling upp till vecka 48 8,3 % (22/265) och 19,2 % (54/281) för 400 mg Cimzia varannan vecka respektive 200 mg Cimzia varannan vecka. I CIMPASI-1 och CIMPASI-2 var 60 patienter antikroppspositiva, 27 av dessa patienter kunde utvärderas för neutralisering av antikroppar och testade positivt. Antikroppspositivitet som inträffade för första gången under den öppna behandlingsperioden observerades hos 2,8 % (19/668) av patienterna. Antikroppsbildning var associerad med sänkta plasmakoncentrationer av läkemedlet och hos vissa patienter med minskad effekt.

Axial spondylartrit

AS001

Den totala andelen patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbart vid åtminstone ett tillfälle upp till vecka 24 var 4,4 % i den placebokontrollerade AS001 fas III-studien med patienter med axial spondylartrit (subpopulationer av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit). Antikroppsbildning var associerad med sänkt plasmakoncentration av läkemedlet

Under loppet av hela studien (upp till 192 veckor) var den totala andelen av patienter med mätbara antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle 9,6 % (4,8 % hade övergående antikroppsbildning och ytterligare 4,8 % hade bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva med en ihållande minskning av läkemedlets plasmakoncentration uppskattades vara 6,8 %.

AS0006 och C-OPTIMISE

Ett test med högre känslighet och läkemedelstolerans användes för första gången i AS0006-studien (och senare även i C-OPTIMISE-studien), vilket ledde till att en större andel av proverna hade mätbara antikroppar mot Cimzia och därmed en högre incidens av patienter som betraktades som antikroppspositiva. I AS0006 var den totala incidensen av patienter som var antikroppspositiva för Cimzia 97 % (248/255 patienter) efter upp till 52 veckors behandling. Endast de högsta koncentrationerna förknippades med minskade plasmanivåer av Cimzia men dock observerades ingen påverkan på effekt. Liknande resultat avseende antikroppar mot Cimzia sågs i C-OPTIMISE. Resultat från C-OPTIMISE indikerade även att en minskning av dosen till 200 mg Cimzia var fjärde vecka inte ändrade resultaten avseende immunogenicitet.

Cirka 22 % (54/248) av patienterna i AS0006 som var anti-Cimzia-antikroppspositiva vid vilken tidpunkt som helst hade antikroppar som klassificerades som neutraliserande. Antikropparnas neutraliserande status bedömdes inte i C-OPTIMISE.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol var proportionella mot dosen över ett brett område. Farmakokinetiken hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis överensstämde med den som sågs hos friska försökspersoner.

Absorption

Efter subkutan administrering nåddes maximal plasmakoncentration av certolizumabpegol mellan 54 och 171 timmar efter injektion. Biotillgängligheten (F) för certolizumabpegol är cirka 80% (mellan 76% och 88%) efter subkutan administrering jämfört med en intravenös administrering.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V/F) uppskattades till 8,01 liter i populationsfarmakokinetisk analys på patienter med reumatoid artrit och med 4,71 liter i populationsfarmakokinetisk analys på patienter med plackpsoriasis.

Metabolism och eliminering

PEGylering, kovalent bindning av PEG-polymerer till peptider, fördröjer elimineringen av dessa enheter från cirkulationen genom en mängd mekanismer, inklusive minskad renal clearance, minskad proteolys och minskad immunogenicitet. I enlighet med detta är certolizumabpegol ett Fab'-fragment av en antikropp konjugerat med PEG i syfte att förlänga den terminala halveringstiden för eliminering av Fab' från plasma till ett värde jämförbart med en produkt med hela antikroppar. Den terminala elimineringsfasens halveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 14 dagar för alla doser som testades.

Clearance efter subkutan dosering uppskattades till 21,0 ml/h i en farmakokinetisk analys på en population med reumatoid artrit, med en interindividuell variation på 30,8% (CV) och en variation mellan olika tillfällen på 22,0%. Närvaron av antikroppar mot certolizumabpegol vid utvärdering med den tidigare ELISA-metoden resulterade i en cirka trefaldig ökning av clearance. Jämfört med en 70-kilos person är clearance 29% lägre respektive 38% högre än hos individer med reumatoid artrit som väger 40 kg respektive 120 kg. Clearance efter subkutan dosering hos patienter med psoriasis var 14 ml/t med en interindividuell variation på 22,2 % (CV).

Fab'-fragmentet innehåller proteinkomponenter och förväntas brytas ned till peptider och aminosyror genom proteolys. Den dekonjugerade PEG-komponenten elimineras snabbt från plasma och utsöndras renalt i okänd omfattning.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos certolizumabpegol eller dess PEG-fraktion. Emellertid visade populationsfarmakokinetiska analyser baserade på personer med milt nedsatt njurfunktion ingen effekt av creatininclearance. Data är otillräckliga för att ge en doseringsrekommendation vid måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för PEG-fraktionen av certolizumabpegol förväntas vara beroende av njurfunktionen men har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos certolizumabpegol.

Äldre (≥ 65 år)

Inga specifika kliniska studier har utförts hos äldre försökspersoner. Det observerades dock ingen effekt av ålder i en populationsfarmakokinetisk analys på patienter med reumatoid artrit där 78 personer (13,2% av populationen) var 65 år eller äldre och den äldsta personen var 83 år. Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen ålderseffekt hos vuxna patienter med plackpsoriasis.

Graviditet

I en klinisk studie fick 21 kvinnor Cimzia i en underhållsdos på 200 mg eller 400 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka under graviditet och minst 13 veckor efter förlossning (se avsnitt 4.6). Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering uppskattades medianvärdet för systemisk exponering av Cimzia för de studerade doseringsregimerna till 22 % (AUC) och 36 % (C_{min}) lägre under graviditet (med den största minskningen observerad under tredje trimestern) jämfört med efter förlossning eller hos icke-gravida individer.

Även om plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol var lägre under graviditet jämfört med efter förlossning, låg de fortfarande inom det koncentrationsintervall som observerades hos icke-gravida vuxna patienter med psoriasis, axSpA och reumatoid artrit.

Kön

Farmakokinetiken hos certolizumabpegol påverkades inte på grund av kön. Eftersom clearance minskar med minskad kroppsvikt kan kvinnor generellt uppnå något högre systemisk exponering för certolizumabpegol.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Baserat på data från kliniska studier i fas II och fas III hos patienter med reumatoid artrit fastställdes i populationen ett exponering-respons-samband mellan genomsnittlig plasmakoncentration av certolizumabpegol under ett dosintervall (C_{avg}) och effekt (ACR 20-responderdefinition). certolizumabpegol. Den typiska C_{avg} som producerar halva den maximala sannolikheten för ACR 20-respons (EC₅₀) var 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). På liknande sätt, baserat på data från kliniska studier i fas III hos patienter med psoriasis, fastställdes i populationen ett exponering-respons-samband mellan plasmakoncentration av certolizumabpegol och PASI med ett EC₉₀-värde som var 11,1 µg/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De pivotala icke-kliniska säkerhetsstudierna utfördes på cynomolgusapa. I råtta och apa, vid doser som var högre än de som ges till människa, visade histopatologin cellulär vakuolisering, övervägande bland makrofager, i ett antal organ (lymfkörtlar, injektionsställen, mjälten, binjurar, uterus, cervix uteri, plexus koroidea i hjärnan och epitelcellerna i plexus koroidea). Det är troligt att dessa fynd beror på cellulärt upptag av PEG-delen. Funktionella *in vitro*-studier på humana vakuoliserade makrofager indikerade att alla testade funktioner kvarstod. Studier på råtta indikerade att > 90% av administrerat PEG utsöndrades inom 3 månader efter en enstaka dos, huvudsakligen via urinen.

Certolizumabpegol korsreagerar inte med TNF hos gnagare. Därför har reproduktionstoxikologiska studier genomförts med en homolog reagens som känner igen TNF från råtta. Värdet av dessa data för utvärdering av risk för människa kan vara begränsat. Inga oönskade effekter sågs på moderns välbefinnande eller fertilitet hos honor, embryo-fetala, peri- och postnatale reproduktiva indikatorer hos råtta som fick en PEGylerad gnagar-anti-rått-TNF α -Fab' (cTN3 PF) efter ihållande TNF α -suppression. Hos råtta av hankön sågs minskad rörlighet hos spermier och en trend mot minskat antal spermier.

Distributionsstudier har visat att överföring av cTN3 PF via placenta och mjölk till foster- och neonatalcirkulationen är försumbar. Certolizumabpegol binder inte till den humana, neonatala Fc-receptorn (FcRn). Data från en human *ex vivo*-modell för placentaöverföring (closed-circuit placenta transfer model) tyder på en låg eller försumbar överföring till fostret. Experiment på FcRn-medierad transcytos i celler som transfekterats med den humana FcRn visade dessutom att överföringen är försumbar (se avsnitt 4.6).

Inga mutagena eller klastogena effekter påvisades i prekliniska studier. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med certolizumabpegol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Se även avsnitt 6.4 för hållbarhet relaterad till förvaring vid rumstemperatur vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda injektionspennorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) under en enda period på högst 10 dagar med skydd mot ljus. I slutet av denna period **måste** de förfyllda injektionspennorna **användas eller kasseras**.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml förfylld injektionspenna (AutoClicks) innehållande en förfylld spruta (typ I-glas) med en sprutkolv (brombutylgummi), innehållande 200 mg certolizumabpegol. Nålskyddet består av styrenbutadiengummi, vilket innehåller ett derivat av latex (naturgummi) (se avsnitt 4.4).

Förpackning med 2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter, ett flerpack med 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda injektionspennor och 6 (3 förpackningar med 2) desinfektionsservetter, ett flerpack med 10 (5 förpackningar med 2) förfyllda injektionspennor och 10 (5 förpackningar med 2) desinfektionsservetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utförliga instruktioner för förberedelser och administrering av Cimzia i förfylld injektionspenna finns i bipacksedeln.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/YYYY}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

UCB Farchim SA
Zone Industrielle de Planchy d'Avau
Chemin de Croix Blanche 10
CH-1630 Bulle
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva/använda Cimzia förses med ett informationspaket för läkare innehållande följande före lansering:

- Produktresumé
- Påminnelsekort

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong (för förpackning med 2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor för engångsbruk
2 desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Flerpack med 6 (3 förpackningar med 2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter)
(med Blue box)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Flerpack: 6 (3 x 2) förfyllda sprutor för engångsbruk och 6 (3 x 2) desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Flerpack med 10 (5 förpackningar med 2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter)
(med Blue box)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Flerpack: 10 (5 x 2) förfyllda sprutor för engångsbruk och 10 (5 x 2) desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Inre kartong i Flerpack med 6 (2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter) (utan Blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor för engångsbruk
2 desinfektionsservetter
Del av flerpack kan inte säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bryssel

Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Inre kartong i Flerpack med 10 (2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter) (utan Blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor för engångsbruk
2 desinfektionsservetter
Del av flerpack kan inte säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong (för förpackning med 2 förfyllda sprutor med nålskydd och 2 desinfektions-servetter).

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor med nålskydd för engångsbruk
2 desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får endast användas av sjukvårdspersonal.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bryssel

Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**TEXT PÅ PAPPERSFÖRSLUTNING PÅ SPRUTORNAS PLASTTRÅG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
certolizumabpegol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Läs bipacksedeln före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong (för förpackning med 2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (AutoClicks)
2 AutoClicks förfyllda injektionspennor för engångsbruk
2 desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytterkartong till Flerpack med 6 (3 förpackningar med 2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter)
(med Blue box)**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna (AutoClicks)
Flerpack: 6 (3 x 2) AutoClicks förfyllda injektionspennor för engångsbruk och 6 (3 x 2)
desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bryssel

Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytterkartong till Flerpack med 10 (5 förpackningar med 2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter)
(med Blue box)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna (AutoClicks)
Flerpack: 10 (5 x 2) förfyllda injektionspennor för engångsbruk och 10 (5 x 2) desinfektionsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Inre kartong i Flerpack med 6 (2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter) (utan Blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna (AutoClicks)
2 AutoClicks förfyllda injektionspennor för engångsbruk
2 desinfektionsservetter
Del av flerpack kan inte säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bryssel

Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Inre kartong i Flerpack med 10 (2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter) (utan Blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
certolizumabpegol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna (AutoClicks)
2 AutoClicks förfyllda injektionspennor för engångsbruk
2 desinfektionsservetter
Del av flerpack kan inte säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bryssel

Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/544/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cimzia 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT/ETIKETT FÖR INJEKTIONSPENNA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cimzia 200 mg injektionsvätska
certolizumabpegol
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta certolizumabpegol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cimzia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cimzia
3. Hur du använder Cimzia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cimzia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Läkaren kommer också att ge dig ett påminnelsekort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver vara medveten om innan du får Cimzia och under behandling med Cimzia. Ha detta påminnelsekort med dig.

1. Vad Cimzia är och vad det används för

Cimzia innehåller den aktiva substansen certolizumabpegol, som är en del av en antikropp från människa. Antikroppar är proteiner som specifikt känner igen och binder sig till andra proteiner. Cimzia binds till ett särskilt protein som kallas tumörnekrosfaktor α (TNF α) och detta minskar inflammationen vid sjukdomar som reumatoid artrit, axial spondylartrit, psoriasisartrit och psoriasis. Läkemedel som binds till TNF α kallas också TNF-hämmare.

Cimzia används till vuxna mot följande inflammatoriska sjukdomar:

- **reumatoid artrit,**
- **axial spondylartrit** (inklusive ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit),
- **psoriasisartrit**
- **plackpsoriasis.**

Reumatoid artrit

Cimzia används för att behandla reumatoid artrit. Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna. Om du har måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit kan du först få andra läkemedel, vanligen metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia i kombination med metotrexat för att behandla din reumatoid artrit. Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Cimzia i kombination med metotrexat kan också användas för att behandla svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit utan tidigare användning av metotrexat eller andra läkemedel.

Cimzia, som du ska ta i kombination med metotrexat, används för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- bromsa skador på brosk och ben i lederna som sjukdomen orsakar,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Cimzia används för att behandla svår, aktiv ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (ibland kallad icke-radiografisk axial spondylartrit). Dessa sjukdomar är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden. Om du har ankyloserande spondylit eller icke-radiografisk axial spondylartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Psoriasisartrit

Cimzia används för att behandla aktiv psoriasisartrit. Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna, vanligtvis i förening med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel, vanligen metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia i kombination med metotrexat för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Plackpsoriasis

Cimzia används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis. Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom, en sjukdom som även kan påverka hårbotten och naglarna.

Cimzia används för att minska hudinflammation och andra tecken och symtom på din sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Cimzia

Använd INTE Cimzia

- om du är **ALLERGISK** (överkänslig) mot certolizumabpegol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en svår infektion inklusive aktiv **TUBERKULOS** (TB)
- om du har måttlig till svår **HJÄRTSVIKT**. Tala om för läkaren om du har eller har haft en svår hjärtsjukdom.

Varningar och försiktighet

Tala om för läkaren före behandling med Cimzia om något av följande gäller för dig:

Allergiska reaktioner

- Om du upplever **ALLERGISKA REAKTIONER** såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag ska du sluta använda Cimzia och kontakta läkaren **OMEDELBART**. Vissa av dessa reaktioner kan uppkomma efter första administreringen av Cimzia.
- Om du någonsin har haft en allergisk reaktion mot latex.

Infektioner

- Om du haft **ÅTERKOMMANDE** eller **OPPORTUNISTISKA INFEKTIONER** eller andra omständigheter som ökar risken för infektioner (såsom behandling med immunsuppressiva läkemedel, som är läkemedel som kan minska din förmåga att motstå infektioner).
- Om du har en infektion eller om du utvecklar symtom som feber, sår, trötthet eller tandproblem. Du kan lättare få en infektion medan du behandlas med Cimzia, inklusive allvarliga eller i sällsynta fall livshotande infektioner.
- Fall av **TUBERKULOS (TB)** har rapporterats hos patienter som behandlas med Cimzia. Läkaren kommer att undersöka om du har tecken eller symtom på tuberkulos innan behandling med Cimzia påbörjas. Detta innefattar en grundlig genomgång av sjukdomshistoria, lungröntgen och tuberkulin-test. Utförandet av dessa tester ska noteras på ditt påminnelsekort. Om latent (inaktiv) tuberkulos diagnosticeras kan du behöva få lämpliga läkemedel för tuberkulos innan

behandling med Cimzia påbörjas. I sällsynta fall kan tuberkulos utvecklas under behandlingen, trots att du fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Det är mycket viktigt att du talar om för läkaren om du tidigare haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktninskning, slöhet/håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppkommer under eller efter behandling med Cimzia ska du omedelbart tala om detta för läkaren.

- Om du är i farozonen för eller är bärare av eller har aktiv **HEPATIT B-VIRUS (HBV)**-infektion kan Cimzia öka risken för återfall hos personer som bär på detta virus. Om detta inträffar ska du sluta använda Cimzia. Läkaren ska undersöka om du har HBV innan behandling med Cimzia påbörjas.

Hjärtsvikt

- Om du har mild **HJÄRTSVIKT** och du behandlas med Cimzia ska din hjärtsvikt övervakas noga av läkaren. Det är viktigt att tala om för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t ex andnöd eller svullnad i fötterna) måste du kontakta läkaren omedelbart. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.

Cancer

- Det är mindre vanligt, men fall av vissa typer av **CANCER** har rapporterats hos patienter som behandlas med Cimzia eller andra TNF-hämmare. Personer med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen länge kan ha en högre risk än genomsnittet att få en typ av cancer som påverkar lymfsystemet, kallad lymfom. Om du använder Cimzia kan risken att få lymfom eller andra former av cancer öka. Dessutom har mindre vanliga fall av hudcancer av annan typ än melanom observerats hos patienter som får Cimzia. Om nya hudförändringar uppträder under eller efter behandling med Cimzia eller om existerande hudförändringar förändras ska du tala om det för läkaren.
- Det har förekommit fall av cancer, inklusive ovanliga former, hos barn och tonåringar som tagit TNF-hämmare, vilket ibland har lett till döden (se nedan under ”Barn och ungdomar”).

Andra sjukdomar

- Patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller som är storrökare kan ha ökad risk för cancer under behandling med Cimzia. Om du har KOL eller är storrökare ska du diskutera med din läkare huruvida behandling med en TNF-hämmare är lämplig för dig.
- Om du har en sjukdom i nervsystemet såsom multipel skleros beslutar läkaren huruvida du ska använda Cimzia.
- Hos vissa patienter kan kroppen inte tillverka tillräcklig mängd av de blodkroppar som hjälper kroppen att motstå infektioner eller stoppa blödningar. Om du utvecklar feber som inte försvinner, får blåmärken eller blöder väldigt lätt eller blir väldigt blek ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.
- Det är mindre vanligt, men symtom på en sjukdom som kallas lupus (t ex bestående utslag, feber, ledvärk och trötthet) kan uppstå. Om du upplever dessa symtom ska du kontakta läkare. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.

Vaccinationer

- Diskutera med din läkare om du har fått eller snart ska få en vaccination. Du ska inte ta vissa (levande) vacciner under behandling med Cimzia.
- Vissa vaccinationer kan orsaka infektioner. Om du fick Cimzia när du var gravid, kan ditt barn ha en förhöjd risk för att få en sådan infektion under ungefär fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan vårdpersonal om din användning av Cimzia, så att de kan bestämma när ditt barn ska vaccineras.

Operationer och tandbehandlingar

- Diskutera med din läkare om du ska genomgå någon operation eller tandbehandling. Tala om för kirurgen eller tandläkaren som ska utföra behandlingen att du behandlas med Cimzia genom att visa ditt påminnelsekort.

Barn och ungdomar

Cimzia rekommenderas inte för användning hos barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Cimzia

Du ska **INTE** använda Cimzia om du använder följande läkemedel för att behandla reumatoid artrit:

- anakinra
- abatacept.

Om du har några frågor ska du kontakta läkaren.

Cimzia kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- kortikosteroider eller
- smärtstillande läkemedel inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (även kallade NSAID).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Cimzia ska endast användas under graviditet om det är uppenbart nödvändigt. Om du är en kvinna i fertil ålder, diskutera med din läkare om användning av effektivt preventivmedel när du använder Cimzia. För kvinnor som planerar graviditet kan användning av preventivmedel övervägas i 5 månader efter den sista dosen av Cimzia.

Om du fick Cimzia under graviditeten, kan ditt barn ha en förhöjd risk för att få en infektion. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan vårdpersonal om din användning av Cimzia innan barnet får något vaccin (för mer information se avsnittet om vaccinationer).

Cimzia kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Cimzia kan ha en mindre påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Yrsel (inklusive en känsla av att rummet snurrar, dimsyn och trötthet) kan uppträda efter att du tagit Cimzia.

Cimzia innehåller natriumacetat och natriumklorid

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Cimzia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Reumatoid artrit

- **Startdos** för vuxna med reumatoid artrit är 400 mg **vecka 0, 2 och 4**.
- Denna dos följs av en **underhållsdos** om 200 mg varannan vecka. Om du svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en **alternativ underhållsdos** om 400 mg var fjärde vecka.
- Behandling med metotrexat fortsätter medan du använder Cimzia. Om läkaren beslutar att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Axial spondylartrit

- **Startdosen** för vuxna med axial spondylartrit är 400 mg och ges **vecka 0, 2 och 4**.
- Denna dos följs av en **underhållsdos** på 200 mg varannan vecka (från vecka 6) eller 400 mg var fjärde vecka (från vecka 8), enligt din läkares instruktioner. Om du har fått Cimzia i minst ett år och svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en lägre underhållsdos på 200 mg var fjärde vecka.

Psoriasisartrit

- **Startdosen** för vuxna med psoriasisartrit är 400 mg som ges **vecka 0, 2 och 4**.
- Detta följs av en **underhållsdos** på 200 mg varannan vecka. Om du svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en **alternativ underhållsdos** om 400 mg var fjärde vecka.
- Behandling med metotrexat fortsätter medan du använder Cimzia. Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Plackpsoriasis

- Startdosen för vuxna med plackpsoriasis är 400 mg varannan vecka (ges vecka 0, 2 och 4).
- Detta följs av en underhållsdos på 200 mg varannan vecka, eller 400 mg varannan vecka, enligt din läkares anvisningar.

Hur Cimzia ska ges

Cimzia ges vanligen av en specialistläkare eller sjukvårdspersonal. Du kommer att få Cimzia antingen som en (dos om 200 mg) eller två (dos om 400 mg) injektion(er) under huden (subkutan, förkortning s.c.). Injektionen ges vanligen i låret eller buken. Injicera dock inte i ett område där huden är röd, hård eller har blåmärken.

Instruktioner för att själv injicera Cimzia

Efter lämplig träning kan läkaren också tillåta att du injicerar Cimzia själv. Läs instruktionerna om hur Cimzia ska injiceras i slutet av denna bipacksedel.

Om läkaren har tillåtit dig att själv injicera ska du följa upp med din läkare innan du fortsätter att själv injicera:

- efter 12 veckor om du har reumatoid artrit, axial spondylartrit eller psoriasisartrit, eller
- efter 16 veckor om du har plackpsoriasis.

Läkaren avgör då om Cimzia fungerar för dig eller om annan behandling måste övervägas.

Om du har använt för stor mängd av Cimzia

Om läkaren har tillåtit dig att själv injicera och du av misstag har injicerat Cimzia oftare än föreskrivet ska du tala med läkaren. Ta alltid med påminnelsekortet och ytterkartongen för Cimzia, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Cimzia

Om läkaren har tillåtit dig att själv injicera och du glömmer att ge dig själv en injektion ska du injicera nästa dos Cimzia så fort du kommer ihåg. Tala sedan med läkaren och injicera följande doser enligt instruktion.

Om du slutar att använda Cimzia

Sluta inte att använda Cimzia utan att först prata med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Informera läkaren **OMEDELBART** om du upptäcker någon av följande biverkningar:

- svåra utslag, nässelfeber eller andra tecken på allergisk reaktion (urtikaria)
- svullnad i ansikte, händer, fötter (angioödem)
- svårigheter att andas eller svälja (flera orsaker till dessa symtom)
- andnöd vid ansträngning eller när du ligger ned, eller svullna fötter (hjärtsvikt)
- symtom på blodsjukdomar såsom bestående feber, blåmärken, blödningar, blekhet (pancytopeni, anemi, lågt antal blodplättar, lågt antal vita blodkroppar).
- allvarliga hudutslag. Dessa kan se ut som rödaktiga måltavleliknande eller runda fläckar på bälgen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen och kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom).

Informera läkaren **SNARAST** om du upptäcker några av följande biverkningar:

- tecken på infektion såsom feber, sjukdomskänsla, sår, tandproblem, sveda vid urinering
- känsla av svaghet eller trötthet
- hosta
- stickningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar eller ben
- knölar eller öppna sår som inte läker.

Symtomen som beskrivs ovan kan bero på några av de biverkningar som listas nedan, och som har observerats med Cimzia:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- bakterieinfektion på något ställe (varsamling)
- virusinfektioner (inklusive munsår, bältros och influensa)
- feber
- högt blodtryck
- utslag eller klåda
- huvudvärk (inklusive migrän)
- känselstörningar som domningar, stickningar, sveda
- svaghetskänsla och allmän sjukdomskänsla
- smärta
- blodrubbningar
- problem med levern
- reaktioner vid injektionsstället
- illamående

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiska tillstånd inklusive allergisk snuva och allergiska reaktioner mot läkemedlet (inklusive anafylaktisk chock)
- antikroppar riktade mot normal kroppsvävnad
- cancer i blodet och lymfatiska systemet såsom lymfom och leukemi
- cancer i solida organ
- hudcancer, hudförändringar (förstadier till cancer)
- godartade tumörer och cystor (inklusive i huden)
- hjärtproblem inklusive försvagad hjärtmuskulatur, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, obehag eller tryck över bröstet, onormal hjärtrytm inklusive oregelbundna hjärtslag
- ödem (svullnad i ansikte eller ben)
- symtom på lupus (immunologisk bindvävssjukdom) (ledvärk, hudutslag, ljuskänslighet och feber)
- inflammation i blodkärl
- blodförgiftning (allvarlig infektion som kan orsaka organsvikt, chock eller död)
- tuberkulosinfektion

- svampinfektioner (uppstår när motståndskraften mot infektioner är nedsatt)
- störningar och inflammation i andningsvägarna (inklusive astma, andnöd, hosta, blockerade bihålor, lungsäcksinflammation eller svårigheter att andas)
- magproblem inklusive vätska i bukhålan, sår (inklusive sår i munslemhinnan), hål i magtarmkanalen, utspändhet, inflammation, halsbränna, orolig mage, muntorrhet
- problem med gallan
- problem i muskler inklusive ökade muskelenzymer
- förändringar i nivåerna av olika salter i blodet
- förändringar i kolesterol- och fettvärden i blodet
- blodproppar i vener eller lungor
- blödningar eller blåmärken
- förändring i antalet blodkroppar inklusive lågt antal röda blodkroppar (anemi), lågt eller högt antal blodplättar
- svullna lymfkörtlar
- influensaliknande symtom, frossa, förändrad temperaturupplevelse, nattliga svettningar, blossande rodnad
- ångest och humörförändringar såsom depression, aptitstörningar, viktförändring
- tinnitus (ringningar i öronen)
- svindel (yrsel)
- svimningskänsla inklusive medvetlöshet
- nervstörningar i armar och ben inklusive symtom såsom domningar, stickningar, sveda, yrsel, darrningar
- hudstörningar såsom nydebuterad eller förvärrad psoriasis, inflammation i huden (som t ex eksem), störningar i svettkörtlarna, sår, ljuskänslighet, akne, håravfall, missfärgning, nagellossning, torr hud och skador
- försämrad läkning
- njur- och urinproblem inklusive nedsatt njurfunktion, blod i urinen och urinstörningar
- störningar i menstruationscykeln inklusive utebliven blödning eller kraftig eller oregelbunden blödning
- bröstsjukdomar
- inflammation i ögon och ögonlock, synstörningar, problem med tårproduktionen
- ökning av vissa blodvärden (ökning av alkalisk fosfatas i blodet)
- förlängd koagulationstid vid blodtest

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- cancer i magtarmkanalen, melanom
- lunginflammation (interstitiell lungsjukdom, pneumoni)
- stroke, blockering i blodkärlen (arterioskleros), dålig blodcirkulation som gör tår och fingrar bleka och utan känsel (Raynauds fenomen), missfärgning av huden i form av lilaaktiga fläckar, små kärl under huden kan bli synliga
- hjärtsäcksinflammation
- hjärtarytmi
- förstörad mjälte
- ökad mängd röda blodkroppar
- avvikande utseende på vita blodkroppar
- gallsten
- njurproblem (inklusive njurinflammation)
- störningar i immunsystemet såsom sarkoidos (utslag, ledsmärta, feber), serumsjuka, inflammation i fettvävnad, angioneurotiskt ödem (svullna läppar, ansikte, hals)
- sköldkörtelstörningar (struma, trötthet, viktninskning)
- ökad nivå av järn i kroppen
- ökad nivå av urinsyra i blodet
- självmordsförsök, nedsatt mental funktion, delirium
- inflammation i hörselnerven, synnerven eller ansiktsnerverna, försämrad koordination eller balans

- ökade tarmrörelser
- fistlar (kanal från ett organ till ett annat) (varsomhelst i kroppen)
- störningar i munhålan inklusive smärta när man sväljer
- avflagning av huden, bildning av blåsor, förändring av hårtexturen
- sexuella störningar
- (kramp)anfall
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet)
- Stevens-Johnsons syndrom (ett allvarligt tillstånd i huden där tidiga symtom innefattar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- inflammatoriskt hudutslag (erytema multiforme)
- lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller **trådliknande** vit-gråa linjer på slemhinnor)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- multipel skleros*
- Guillain-Barrés syndrom*
- Merkel-cellscarcinom (en sorts hudcancer)*
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.

*Dessa biverkningar har relaterats till denna grupp av läkemedel men förekomsten för Cimzia är inte känd.

Andra biverkningar

När Cimzia har använts för att behandla andra sjukdomar har följande mindre vanliga biverkningar förekommit:

- stenosis i magtarmkanalen (förträngning i del av magtarmkanalen)
- obstruktion i magtarmkanalen (blockering i magtarmkanalen)
- allmän försämring av fysisk hälsa
- missfall
- azoospermi (avsaknad av spermieproduktion)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cimzia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutetiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda sprutorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) under en enda period på högst 10 dagar med skydd mot ljus. I slutet av denna period **måste** de förfyllda sprutorna **användas eller kasseras**.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är missfärgad, grumlig eller om du ser partiklar i den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är certolizumabpegol. Varje förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.
- Övriga innehållsämnen är: Natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor (se "Cimzia innehåller natriumacetat och natriumklorid" i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cimzia tillhandahålls som en injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta som är färdig att använda. Lösningen är klar till opaliserande, färglös till gul.

En Cimzia-förpackning innehåller:

- 2 förfyllda sprutor med lösning och
- 2 desinfektionsservetter (för rengöring av injektionsområdet).

Förpackningar med 2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter, flerpack med 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda sprutor och 6 (3 förpackningar med 2) desinfektionsservetter samt flerpack med 10 (5 förpackningar med 2) förfyllda sprutor och 10 (5 förpackningar med 2) desinfektionsservetter finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BRUKSANVISNING FÖR INJEKTION AV CIMZIA MED FÖRFYLLED SPRUTA

Efter ordentlig träning kan patienten själv eller någon annan t ex en familjemedlem eller vän ge injektionen. Följande instruktioner beskriver hur Cimzia ska injiceras. Läs instruktionerna noga och följ dem steg för steg. Du kommer att utbildas i injektionsteknik av läkaren eller annan vårdgivare. Försök inte injicera själv förrän du är säker på att du förstår hur injektionen ska förberedas och ges.

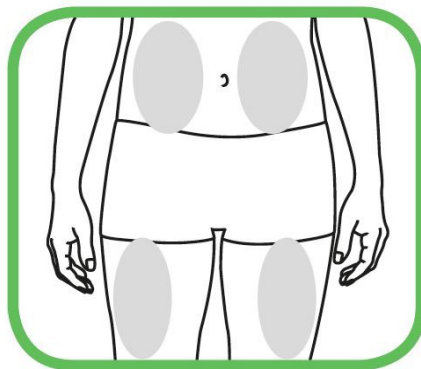
Denna injektion ska inte blandas i samma spruta som något annat läkemedel.

1. Förberedelser

- Ta ut Cimzia-förpackningen ur kylan.
 - Om säkerhetsförseglingen saknas eller är bruten på förpackningen – använd inte produkten och kontakta apotekspersonal.
- Ta ur följande artiklar från Cimzia-förpackningen och lägg dem på en ren och plan yta:
 - En eller två förfyllda sprutor, beroende på din förskrivna dos.
 - En eller två desinfektionsservetter.
- Kontrollera utgångsdatum på spruta och förpackning. Använd inte Cimzia efter det utgångsdatum som anges på kartongen och sprutetiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur vilket tar 30 minuter. Detta minimerar obehag vid injektion.
 - Försök inte värma den förfyllda sprutan – låt den uppnå rumstemperatur på egen hand.
- Ta inte bort skyddet från nålen förrän du är redo att injicera.
- Tvätta händerna noggrant.

2. Val av och förberedelse av injektionsställe

- Välj ett ställe på låret eller buken.



- Varje ny injektion ska ges på ett nytt ställe i förhållande till den senaste injektionen.
 - Injicera inte i ett område där huden har rodnad, blåmärke eller är hård.
 - Torka av injektionsstället med desinfektionsservetten med en roterande rörelse inifrån och ut.
 - Vidrör inte området igen före injektionen.

3. Injektion

- Skaka inte sprutan.



Kontrollera läkemedlet i sprutans cylinder.

- Om lösningen är missfärgad, grumlig eller om du ser partiklar i den, använd den inte.

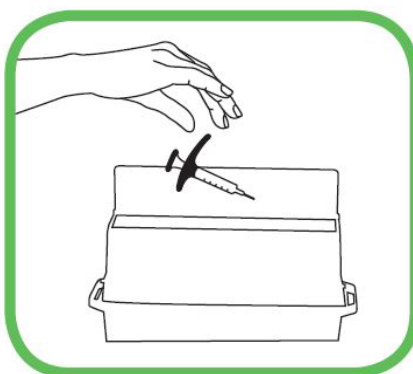
- Du kan eventuellt se luftbubblor - det är normalt. Att injicera lösningen subkutant med luftbubblor är ofarligt.
- Ta bort skyddet från nålen genom att dra rakt ut och var noga med att inte vidröra nålen eller att låta nålen vidröra någon yta. Böj inte nålen.
- Injicera inom 5 minuter efter avlägsnande av nålskyddet.
- Ta försiktigt tag om det rengjorda hudområdet med ena handen och håll fast ordentligt.



- Håll sprutan i 45 graders vinkel mot huden med andra handen.
- Tryck nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.
- Pressa ner kolven för att injicera lösningen. Det kan ta upp till 10 sekunder att tömma sprutan.
- När sprutan är tom, ta försiktigt bort nålen från huden i samma vinkel som den trycktes in.
- Släpp taget om huden med den första handen.
- Använd en bit gasväv och tryck på injektionsstället i några sekunder:
 - Gnid inte på injektionsstället.
 - Du kan vid behov täcka injektionsstället med ett litet plåster.

4. Efter användning

- Använd inte sprutan igen och sätt inte tillbaka skyddet på nålen.
- Efter injektion ska använd spruta omedelbart kastas i en särskild behållare anvisad av läkare, sköterska eller apotekspersonal.



- Förvara denna behållare utom syn- och räckhåll för barn.
- Om en andra injektion behövs enligt ordination från läkaren, upprepa injektionsproceduren från steg 2.

Bipacksedel: Information till användaren

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta med nålskydd
certolizumabpegol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cimzia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cimzia
3. Hur Cimzia ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cimzia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Läkaren kommer också att ge dig ett påminnelsekort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver vara medveten om innan du får Cimzia och under behandling med Cimzia. Ha detta påminnelsekort med dig.

1. Vad Cimzia är och vad det används för

Cimzia innehåller den aktiva substansen certolizumabpegol, som är en del av en antikropp från människa. Antikroppar är proteiner som specifikt känner igen och binder sig till andra proteiner. Cimzia binds till ett särskilt protein som kallas tumörnekrosfaktor α (TNF α) och detta minskar inflammationen vid sjukdomar som reumatoid artrit, axial spondylartrit, psoriasisartrit och psoriasis. Läkemedel som binds till TNF α kallas också TNF-hämmare.

Cimzia används till vuxna mot följande inflammatoriska sjukdomar:

- **reumatoid artrit,**
- **axial spondylartrit** (inklusive ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit),
- **psoriasisartrit**
- **plackpsoriasis.**

Reumatoid artrit

Cimzia används för att behandla reumatoid artrit. Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna. Om du har måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit kan du först få andra läkemedel, vanligen metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia i kombination med metotrexat för att behandla din reumatoid artrit. Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Cimzia i kombination med metotrexat kan också användas för att behandla svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit utan tidigare användning av metotrexat eller andra läkemedel.

Cimzia, som du ska ta i kombination med metotrexat, används för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- bromsa skador på brosk och ben i lederna som sjukdomen orsakar,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Cimzia används för att behandla svår, aktiv ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (ibland kallad icke-radiografisk axial spondylartrit). Dessa sjukdomar är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden. Om du har ankyloserande spondylit eller icke-radiografisk axial spondylartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Psoriasisartrit

Cimzia används för att behandla aktiv psoriasisartrit. Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna, vanligtvis i förening med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel, vanligen metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia i kombination med metotrexat för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Plackpsoriasis

Cimzia används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis. Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom, en sjukdom som även kan påverka hårbotten och naglarna.

Cimzia används för att minska hudinflammation och andra tecken och symtom på din sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Cimzia

Använd INTE Cimzia

- om du är **ALLERGISK** (överkänslig) mot certolizumabpegol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en svår infektion inklusive aktiv **TUBERKULOS** (TB)
- om du har måttlig till svår **HJÄRTSVIKT**. Tala om för läkaren om du har eller har haft en svår hjärtsjukdom.

Varningar och försiktighet

Tala om för läkaren före behandling med Cimzia om något av följande gäller för dig:

Allergiska reaktioner

- Om du upplever **ALLERGISKA REAKTIONER** såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag ska du sluta använda Cimzia och kontakta läkaren **OMEDELBART**. Vissa av dessa reaktioner kan uppkomma efter första administreringen av Cimzia.
- Om du någonsin har haft en allergisk reaktion mot latex.

Infektioner

- Om du haft **ÅTERKOMMANDE** eller **OPPORTUNISTISKA INFEKTIONER** eller andra omständigheter som ökar risken för infektioner (såsom behandling med immunsuppressiva läkemedel, som är läkemedel som kan minska din förmåga att motstå infektioner).
- Om du har en infektion eller om du utvecklar symtom som feber, sår, trötthet eller tandproblem. Du kan lättare få en infektion medan du behandlas med Cimzia, inklusive allvarliga eller i sällsynta fall livshotande infektioner.
- Fall av **TUBERKULOS (TB)** har rapporterats hos patienter som behandlas med Cimzia. Läkaren kommer att undersöka om du har tecken eller symtom på tuberkulos innan behandling med Cimzia påbörjas. Detta innefattar en grundlig genomgång av sjukdomshistoria, lungröntgen och tuberkulin-test. Utförandet av dessa tester ska noteras på ditt påminnelsekort. Om latent (inaktiv) tuberkulos diagnosticeras kan du behöva få lämpliga läkemedel för tuberkulos innan

behandling med Cimzia påbörjas. I sällsynta fall kan tuberkulos utvecklas under behandlingen, trots att du fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Det är mycket viktigt att du talar om för läkaren om du tidigare haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktninskning, slöhet/håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppkommer under eller efter behandling med Cimzia ska du omedelbart tala om detta för läkaren.

- Om du är i farozonen för eller är bärare av eller har aktiv **HEPATIT B-VIRUS (HBV)**-infektion kan Cimzia öka risken för återfall hos personer som bär på detta virus. Om detta inträffar ska du sluta använda Cimzia. Läkaren ska undersöka om du har HBV innan behandling med Cimzia påbörjas.

Hjärtsvikt

- Om du har mild **HJÄRTSVIKT** och du behandlas med Cimzia ska din hjärtsvikt övervakas noga av läkaren. Det är viktigt att tala om för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t ex andnöd eller svullnad i fötterna) måste du kontakta läkaren omedelbart. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.

Cancer

- Det är mindre vanligt, men fall av vissa typer av **CANCER** har rapporterats hos patienter som behandlas med Cimzia eller andra TNF-hämmare. Personer med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen länge kan ha en högre risk än genomsnittet att få en typ av cancer som påverkar lymfsystemet, kallad lymfom. Om du använder Cimzia kan risken att få lymfom eller andra former av cancer öka. Dessutom har mindre vanliga fall av hudcancer av annan typ än melanom observerats hos patienter som får Cimzia. Om nya hudförändringar uppträder under eller efter behandling med Cimzia eller om existerande hudförändringar förändras ska du tala om det för läkaren.
- Det har förekommit fall av cancer, inklusive ovanliga former, hos barn och tonåringar som tagit TNF-hämmare, vilket ibland har lett till döden (se nedan under "Barn och ungdomar").

Andra sjukdomar

- Patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller som är storrökare kan ha ökad risk för cancer under behandling med Cimzia. Om du har KOL eller är storrökare ska du diskutera med din läkare huruvida behandling med en TNF-hämmare är lämplig för dig.
- Om du har en sjukdom i nervsystemet såsom multipel skleros beslutar läkaren huruvida du ska använda Cimzia.
- Hos vissa patienter kan kroppen inte tillverka tillräcklig mängd av de blodkroppar som hjälper kroppen att motstå infektioner eller stoppa blödningar. Om du utvecklar feber som inte försvinner, får blåmärken eller blöder väldigt lätt eller blir väldigt blek ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.
- Det är mindre vanligt, men symtom på en sjukdom som kallas lupus (t ex bestående utslag, feber, ledvärk och trötthet) kan uppstå. Om du upplever dessa symtom ska du kontakta läkare. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.

Vaccinationer

- Diskutera med din läkare om du har fått eller snart ska få en vaccination. Du ska inte ta vissa (levande) vacciner under behandling med Cimzia.
- Vissa vaccinationer kan orsaka infektioner. Om du fick Cimzia när du var gravid, kan ditt barn ha en förhöjd risk för att få en sådan infektion under ungefär fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan vårdpersonal om din användning av Cimzia, så att de kan bestämma när ditt barn ska vaccineras.

Operationer och tandbehandlingar

- Diskutera med din läkare om du ska genomgå någon operation eller tandbehandling. Tala om för kirurgen eller tandläkaren som ska utföra behandlingen att du behandlas med Cimzia genom att visa ditt påminnelsekort.

Barn och ungdomar

Cimzia rekommenderas inte för användning hos barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Cimzia

Du ska **INTE** använda Cimzia om du använder följande läkemedel för att behandla reumatoid artrit:

- anakinra
- abatacept.

Om du har några frågor ska du kontakta läkaren.

Cimzia kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- kortikosteroider eller
- smärtstillande läkemedel inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (även kallade NSAID).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Cimzia ska endast användas under graviditet om det är uppenbart nödvändigt. Om du är en kvinna i fertil ålder, diskutera med din läkare om användning av effektivt preventivmedel när du använder Cimzia. För kvinnor som planerar graviditet kan användning av preventivmedel övervägas i 5 månader efter den sista dosen av Cimzia.

Om du fick Cimzia under graviditeten, kan ditt barn ha en förhöjd risk för att få en infektion. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan vårdpersonal om din användning av Cimzia innan barnet får något vaccin (för mer information se avsnittet om vaccinationer).

Cimzia kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Cimzia kan ha en mindre påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Yrsel (inklusive en känsla av att rummet snurrar, dimsyn och trötthet) kan uppträda efter att du tagit Cimzia.

Cimzia innehåller natriumacetat och natriumklorid

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Cimzia

Cimzia kommer att ges till dig av din läkare eller sjuksköterska på sjukhus eller klinik.

Reumatoid artrit

- **Startdos** för vuxna med reumatoid artrit är 400 mg **vecka 0, 2 och 4**.
- Denna dos följs av en **underhållsdos** om 200 mg varannan vecka. Om du svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en **alternativ underhållsdos** om 400 mg var fjärde vecka.
- Behandling med metotrexat fortsätter medan du använder Cimzia. Om läkaren beslutar att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Axial spondylartrit

- **Startdosen** för vuxna med axial spondylartrit är 400 mg och ges **vecka 0, 2 och 4**.
- Denna dos följs av en **underhållsdos** på 200 mg varannan vecka (från vecka 6) eller 400 mg var fjärde vecka (från vecka 8), enligt din läkares instruktioner. Om du har fått Cimzia i minst ett år

och svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en lägre underhållsdos på 200 mg var fjärde vecka.

Psoriasisartrit

- **Startdosen** för vuxna med psoriasisartrit är 400 mg som ges **vecka 0, 2 och 4**.
- Detta följs av en **underhållsdos** på 200 mg varannan vecka. Om du svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en **alternativ underhållsdos** om 400 mg var fjärde vecka.
- Behandling med metotrexat fortsätter medan du använder Cimzia. Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Plackpsoriasis

- Startdosen för vuxna med plackpsoriasis är 400 mg varannan vecka (ges vecka 0, 2 och 4).
- Detta följs av en underhållsdos på 200 mg varannan vecka, eller 400 mg varannan vecka, enligt din läkares anvisningar.

Hur Cimzia ska ges

Cimzia ges vanligen av en specialistläkare eller sjukvårdspersonal. Du kommer att få Cimzia antingen som en (dos om 200 mg) eller två (dos om 400 mg) injektion(er) under huden (subkutan, förkortning s.c.). Injektionen ges vanligen i låret eller buken. Cimzia ska dock inte injiceras i ett område där huden är röd, hård eller har blåmärken.

Om du får för stor mängd av Cimzia

Eftersom detta läkemedel ges till dig av läkare eller sjuksköterska, är det inte sannolikt att du kommer att få för hög dos. Ta alltid med påminnelsekortet.

Om du har glömt att använda Cimzia

Om du glömmar bort eller missar en inbokad tid då du skulle fått Cimzia, boka in en ny tid så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Informera läkaren **OMEDELBART** om du upptäcker någon av följande biverkningar:

- svåra utslag, nässelfeber eller andra tecken på allergisk reaktion (urtikaria)
- svullnad i ansikte, händer, fötter (angioödem)
- svårigheter att andas eller svälja (flera orsaker till dessa symtom)
- andnöd vid ansträngning eller när du ligger ned, eller svullna fötter (hjärtsvikt)
- symtom på blodsjukdomar såsom bestående feber, blåmärken, blödningar, blekhet (pancytopeni, anemi, lågt antal blodplättar, lågt antal vita blodkroppar).
- allvarliga hudutslag. Dessa kan se ut som rödaktiga måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen och kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom).

Informera läkaren **SNARAST** om du upptäcker några av följande biverkningar:

- tecken på infektion såsom feber, sjukdomskänsla, sår, tandproblem, sveda vid urinering
- känsla av svaghet eller trötthet
- hosta
- stickningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar eller ben
- knölar eller öppna sår som inte läker.

Symtomen som beskrivs ovan kan bero på några av de biverkningar som listas nedan, och som har observerats med Cimzia:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- bakterieinfektion på något ställe (varsamling)
- virusinfektioner (inklusive munsår, bältros och influensa)
- feber
- högt blodtryck
- utslag eller klåda
- huvudvärk (inklusive migrän)
- känselstörningar som domningar, stickningar, sveda
- svaghetskänsla och allmän sjukdomskänsla
- smärta
- blodrubbingar
- problem med levern
- reaktioner vid injektionsstället
- illamående

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiska tillstånd inklusive allergisk snuva och allergiska reaktioner mot läkemedlet (inklusive anafylaktisk chock)
- antikroppar riktade mot normal kroppsvävnad
- cancer i blodet och lymfatiske systemet såsom lymfom och leukemi
- cancer i solida organ
- hudcancer, hudförändringar (förstadier till cancer)
- godartade tumörer och cystor (inklusive i huden)
- hjärtproblem inklusive försvagad hjärtmuskulatur, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, obehag eller tryck över bröstet, onormal hjärtrytm inklusive oregelbundna hjärtslag
- ödem (svullnad i ansikte eller ben)
- symptom på lupus (immunologisk bindvävssjukdom) (ledvärk, hudutslag, ljuskänslighet och feber)
- inflammation i blodkärl
- blodförgiftning (allvarlig infektion som kan orsaka organsvikt, chock eller död)
- tuberkulosinfektion
- svampinfektioner (uppstår när motståndskraften mot infektioner är nedsatt)
- störningar och inflammation i andningsvägarna (inklusive astma, andnöd, hosta, blockerade bihålor, lungsäcksinflammation eller svårigheter att andas)
- magproblem inklusive vätska i bukhålan, sår (inklusive sår i munslemhinnan), hål i magtarmkanalen, utspändhet, inflammation, halsbränna, orolig mage, muntorrhet
- problem med gallan
- problem i muskler inklusive ökade muskelenzymer
- förändringar i nivåerna av olika salter i blodet
- förändringar i kolesterol- och fettvärden i blodet
- blodproppar i vener eller lungor

- blödningar eller blåmärken
- förändring i antalet blodkroppar inklusive lågt antal röda blodkroppar (anemi), lågt eller högt antal blodplättar
- svullna lymfkörtlar
- influensaliknande symtom, frossa, förändrad temperaturupplevelse, nattliga svettningar, blossande rodnad
- ångest och humörförändringar såsom depression, aptitstörningar, viktförändring
- tinnitus (ringningar i öronen)
- svindel (yrsel)
- svimningskänsla inklusive medvetlöshet
- nervstörningar i armar och ben inklusive symtom såsom domningar, stickningar, sveda, yrsel, darrningar
- hudstörningar såsom nydebuterad eller förvärrad psoriasis, inflammation i huden (som t ex eksem), störningar i svettkörtlarna, sår, ljuskänslighet, akne, håravfall, missfärgning, nagellossning, torr hud och skador
- försämrad läkning
- njur- och urinproblem inklusive nedsatt njurfunktion, blod i urinen och urinstörningar
- störningar i menstruationscykeln inklusive utebliven blödning eller kraftig eller oregelbunden blödning
- bröstsjukdomar
- inflammation i ögon och ögonlock, synstörningar, problem med tårproduktionen
- ökning av vissa blodvärden (ökning av alkalisk fosfatas i blodet)
- förlängd koagulationstid vid blodtest

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- cancer i magtarmkanalen, melanom
- lunginflammation (interstitiell lungsjukdom, pneumoni)
- stroke, blockering i blodkärlen (arterioskleros), dålig blodcirkulation som gör tår och fingrar bleka och utan känsel (Raynauds fenomen), missfärgning av huden i form av lilaaktiga fläckar, små kärl under huden kan bli synliga
- hjärtsäcksinflammation
- hjärtarytmi
- förstörad mjälte
- ökad mängd röda blodkroppar
- avvikande utseende på vita blodkroppar
- gallsten
- njurproblem (inklusive njurinflammation)
- störningar i immunsystemet såsom sarkoidos (utslag, ledsmärta, feber), serumsjuka, inflammation i fettvävnad, angioneurotiskt ödem (svullna läppar, ansikte, hals)
- sköldkörtelstörningar (struma, trötthet, viktminskning)
- ökad nivå av järn i kroppen
- ökad nivå av urinsyra i blodet
- självmordsförsök, nedsatt mental funktion, delirium
- inflammation i hörselnerven, synnerven eller ansiktsnerverna, försämrad koordination eller balansökade tarmrörelser
- ökade tarmrörelser
- fistlar (kanal från ett organ till ett annat) (varsomhelst i kroppen)
- störningar i munhålan inklusive smärta när man sväljer
- avflagning av huden, bildning av blåsor, förändring av hårtexturen
- sexuella störningar
- (kramp)anfall
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet)
- Stevens-Johnsons syndrom (ett allvarligt tillstånd i huden där tidiga symtom innefattar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)

- inflammatoriskt hudutslag (erytema multiforme)
- lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller **trådliknande** vit-gråa linjer på slemhinnor)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- multipel skleros*
- Guillain-Barrés syndrom*
- Merkel-cellscarcinom (en sorts hudcancer)*
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.

*Dessa biverkningar har relaterats till denna grupp av läkemedel men förekomsten för Cimzia är inte känd.

Andra biverkningar

När Cimzia har använts för att behandla andra sjukdomar har följande mindre vanliga biverkningar förekommit:

- stenosis i magtarmkanalen (förträngning i del av magtarmkanalen)
- obstruktion i magtarmkanalen (blockering i magtarmkanalen)
- allmän försämring av fysisk hälsa
- missfall
- azoospermi (avsaknad av spermieproduktion)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cimzia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutetiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda sprutorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) under en enda period på högst 10 dagar med skydd mot ljus. I slutet av denna period **måste** de förfyllda sprutorna **användas eller kasseras**.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är missfärgad, grumlig eller om du ser partiklar i den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är certolizumabpegol. Varje förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.
- Övriga innehållsämnen är: Natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor (se "Cimzia innehåller natriumacetat och natriumklorid" i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cimzia tillhandahålls som en injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta som är färdig att använda. Lösningen är klar till opaliserande, färglös till gul.

En Cimzia-förpackning innehåller:

- 2 förfyllda sprutor med lösning, med nålskydd och
- 2 desinfektionsservetter (för rengöring av injektionsområdet).

Förpackning med 2 förfyllda sprutor och 2 desinfektionsservetter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

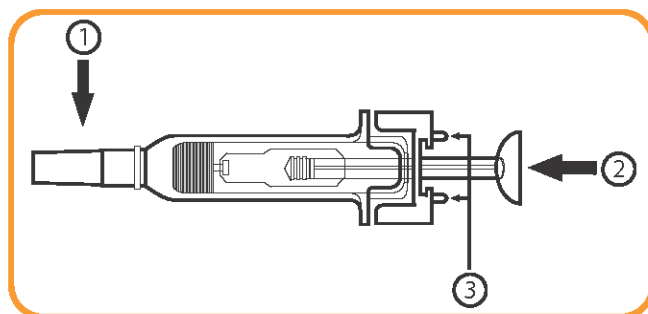
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

BRUKSANVISNING FÖR INJEKTION AV CIMZIA MED FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

Följande instruktioner beskriver hur Cimzia injiceras. Läs instruktionerna noga och följ dem steg för steg.

Denna injektion ska inte blandas i samma spruta som något annat läkemedel.

Här nedan finns en figur av den förfyllda sprutan med nålskydd.



Figur 1

1: Nålskydd

2: Kolvhuvud

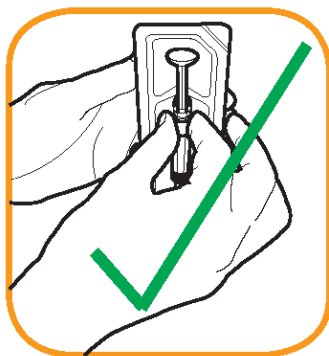
3: Klämmor för aktivering av nålskydd

För varje injektion behöver du:

- En förfylld spruta med nålskydd
- En desinfektionsservett

1. Förberedelser

- Ta ut Cimzia-förpackningen ur kylan.
 - Om säkerhetsförseglingen saknas eller är bruten på förpackningen – använd inte produkten och kontakta apotekspersonal.
- Ta ur följande föremål ur Cimzia-förpackningen och lägg dem på en ren och plan yta:
 - En eller två förfyllda sprutor, beroende på din förskrivna dos.
 - En eller två desinfektionsservetter.
- Kontrollera utgångsdatum på förpackningen och plasttrågets förslutning. Använd inte Cimzia efter det utgångsdatum som anges på kartongen och plasttrågets förslutning efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur vilket tar 30 minuter. Detta minimerar obehag vid injektion.
 - Försök inte värma den förfyllda sprutan – låt den uppnå rumstemperatur på egen hand.
- Ta ur den förfyllda sprutan från plasttråget genom att greppa sprutan så som det beskrivs i Figur 2. **Vidrör INTE klämmorna för aktivering av nålskydd (märkt 3 i figur 1) när du tar ut sprutan (beskrivs i Figur 3) för att undvika att nålen täcks av nålskyddet i förtid.**



Figur 2



Figur 3

- Använd inte sprutan om du tappat den efter att den tagits ut ur sin förpackning.
- Ta inte bort skyddet från nålen förrän du är redo att injicera.
- Tvätta händerna noggrant.

2. Val av och förberedelse av injektionsställe

- Välj ett ställe på låret eller buken.
- Varje ny injektion ska ges på ett nytt ställe i förhållande till den senaste injektionen.
 - Injicera inte i ett område där huden har rodnad, blåmärke eller är hård.
 - Torka av injektionsstället med desinfektionsservetten med en roterande rörelse inifrån och ut.
 - Vidrör inte området igen före injektionen.
 - Injicera inte förrän huden har torkat.

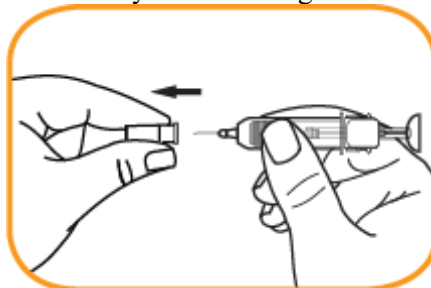
3. Injektion

- Skaka inte sprutan.

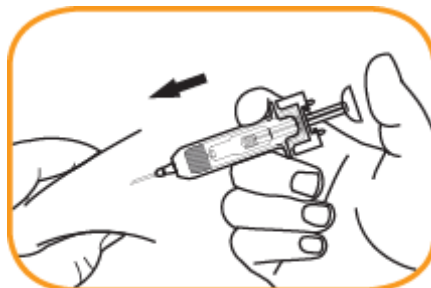


Kontrollera läkemedlet i sprutans cylinder.

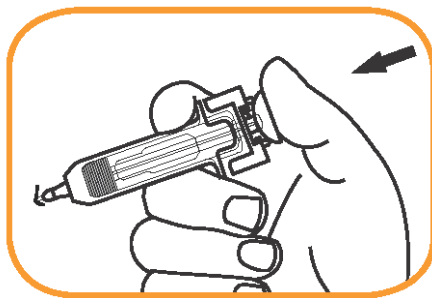
- Om lösningen är missfärgad, grumlig eller om du kan se partiklar i den, använd den inte.
- Du kan eventuellt se luftbubblor - det är normalt. Att injicera lösningen subkutant med luftbubblor är ofarligt.
- Ta bort skyddet från nålen genom att dra rakt ut och var noga med att inte vidröra nålen eller att låta nålen vidröra någon yta. **Vidrör INTE klämmorna för aktivering av nålskydd (märkt 3 i figur 1) när du tar bort nålskyddet, för att undvika att nålen täcks av nålskyddet i förtid.** Injicera inom 5 minuter från att nålskyddet har avlägsnats.



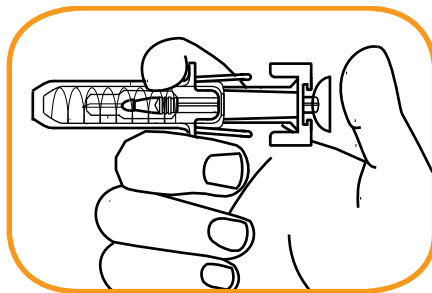
- Ta försiktigt tag om det rengjorda hudområdet med ena handen och håll fast ordentligt.
- Håll sprutan i 45 graders vinkel mot huden med andra handen.
- Tryck nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.



- Släpp taget om huden med den första handen.
- Pressa ner kolvhuvudet hela vägen ned tills **hela dosen** getts och kolvhuvudet är mellan klämmorna för aktivering av nålskydd. Det kan ta upp till 10 sekunder att tömma sprutan.



- När sprutan är tom, ta försiktigt bort nålen från huden i samma vinkel som den trycktes in.
- Släpp tummen från kolvhuvudet. Den tomma sprutan och nålen kommer **automatiskt att dras tillbaka in i hylsan** och låsas i detta läge.
- Nålskyddsmekanismen kommer inte att aktiveras om inte hela dosen har getts.



- Använd en bit gasväv och tryck på injektionsstället i några sekunder:
 - Gnid inte på injektionsstället.
 - Du kan vid behov täcka injektionsstället med ett litet plåster.

4. Efter användning

- Använd inte sprutan igen.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
- Om en andra injektion behövs enligt ordination från läkaren, upprepa injektionsproceduren från steg 2.

Bipacksedel: Information till användaren

Cimzia 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna certolizumabpegol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cimzia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cimzia
3. Hur du använder Cimzia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cimzia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Läkaren kommer också att ge dig ett påminnelsekort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver vara medveten om innan du får Cimzia och under behandling med Cimzia. Ha detta påminnelsekort med dig.

1. Vad Cimzia är och vad det används för

Cimzia innehåller den aktiva substansen certolizumabpegol, som är en del av en antikropp från människa. Antikroppar är proteiner som specifikt känner igen och binder sig till andra proteiner. Cimzia binds till ett särskilt protein som kallas tumörnekrosfaktor α (TNF α) och detta minskar inflammationen vid sjukdomar som reumatoid artrit, axial spondylartrit, psoriasisartrit och psoriasis. Läkemedel som binds till TNF α kallas också TNF-hämmare.

Cimzia används till vuxna mot följande inflammatoriska sjukdomar:

- **reumatoid artrit,**
- **axial spondylartrit** (inklusive ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit),
- **psoriasisartrit**
- **plackpsoriasis.**

Reumatoid artrit

Cimzia används för att behandla reumatoid artrit. Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna. Om du har måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit kan du först få andra läkemedel, vanligen metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia i kombination med metotrexat för att behandla din reumatoid artrit. Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Cimzia i kombination med metotrexat kan också användas för att behandla svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit utan tidigare användning av metotrexat eller andra läkemedel.

Cimzia, som du ska ta i kombination med metotrexat, används för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- bromsa skador på brosk och ben i lederna som sjukdomen orsakar,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Cimzia används för att behandla svår, aktiv ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (ibland kallad icke-radiografisk axial spondylartrit). Dessa sjukdomar är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden. Om du har ankyloserande spondylit eller icke-radiografisk axial spondylartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Psoriasisartrit

Cimzia används för att behandla aktiv psoriasisartrit. Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna, vanligtvis i förening med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel, vanligen metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Cimzia i kombination med metotrexat för att:

- minska tecken och symtom på din sjukdom,
- förbättra din fysiska funktion och förmåga att utföra dagliga uppgifter.

Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Plackpsoriasis

Cimzia används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis. Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom, en sjukdom som även kan påverka hårbotten och naglarna.

Cimzia används för att minska hudinflammation och andra tecken och symtom på din sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Cimzia

Använd INTE Cimzia

- om du är **ALLERGISK** (överkänslig) mot certolizumabpegol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en svår infektion inklusive aktiv **TUBERKULOS** (TB)
- om du har måttlig till svår **HJÄRTSVIKT**. Tala om för läkaren om du har eller har haft en svår hjärtsjukdom.

Varningar och försiktighet

Tala om för läkaren före behandling med Cimzia om något av följande gäller för dig:

Allergiska reaktioner

- Om du upplever **ALLERGISKA REAKTIONER** såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag ska du sluta använda Cimzia och kontakta läkaren **OMEDELBART**. Vissa av dessa reaktioner kan uppkomma efter första administreringen av Cimzia.
- Om du någonsin har haft en allergisk reaktion mot latex.

Infektioner

- Om du haft **ÅTERKOMMANDE** eller **OPPORTUNISTISKA INFEKTIONER** eller andra omständigheter som ökar risken för infektioner (såsom behandling med immunsuppressiva läkemedel, som är läkemedel som kan minska din förmåga att motstå infektioner).
- Om du har en infektion eller om du utvecklar symtom som feber, sår, trötthet eller tandproblem. Du kan lättare få en infektion medan du behandlas med Cimzia, inklusive allvarliga eller i sällsynta fall livshotande infektioner.
- Fall av **TUBERKULOS (TB)** har rapporterats hos patienter som behandlas med Cimzia. Läkaren kommer att undersöka om du har tecken eller symtom på tuberkulos innan behandling med Cimzia påbörjas. Detta innefattar en grundlig genomgång av sjukdomshistoria, lungröntgen och tuberkulin-test. Utförandet av dessa tester ska noteras på ditt påminnelsekort. Om latent (inaktiv) tuberkulos diagnosticeras kan du behöva få lämpliga läkemedel för tuberkulos innan

behandling med Cimzia påbörjas. I sällsynta fall kan tuberkulos utvecklas under behandlingen, trots att du fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Det är mycket viktigt att du talar om för läkaren om du tidigare haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktninskning, slöhet/håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppkommer under eller efter behandling med Cimzia ska du omedelbart tala om detta för läkaren.

- Om du är i farozonen för eller är bärare av eller har aktiv **HEPATIT B-VIRUS (HBV)**-infektion kan Cimzia öka risken för återfall hos personer som bär på detta virus. Om detta inträffar ska du sluta använda Cimzia. Läkaren ska undersöka om du har HBV innan behandling med Cimzia påbörjas.

Hjärtsvikt

- Om du har mild **HJÄRTSVIKT** och du behandlas med Cimzia ska din hjärtsvikt övervakas noga av läkaren. Det är viktigt att tala om för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t ex andnöd eller svullnad i fötterna) måste du kontakta läkaren omedelbart. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.

Cancer

- Det är mindre vanligt, men fall av vissa typer av **CANCER** har rapporterats hos patienter som behandlas med Cimzia eller andra TNF-hämmare. Personer med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen länge kan ha en högre risk än genomsnittet att få en typ av cancer som påverkar lymfsystemet, kallad lymfom. Om du använder Cimzia kan risken att få lymfom eller andra former av cancer öka. Dessutom har mindre vanliga fall av hudcancer av annan typ än melanom observerats hos patienter som får Cimzia. Om nya hudförändringar uppträder under eller efter behandling med Cimzia eller om existerande hudförändringar förändras ska du tala om det för läkaren.
- Det har förekommit fall av cancer, inklusive ovanliga former, hos barn och tonåringar som tagit TNF-hämmare, vilket ibland har lett till döden (se nedan under ”Barn och ungdomar”).

Andra sjukdomar

- Patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller som är storrökare kan ha ökad risk för cancer under behandling med Cimzia. Om du har KOL eller är storrökare ska du diskutera med din läkare huruvida behandling med en TNF-hämmare är lämplig för dig.
- Om du har en sjukdom i nervsystemet såsom multipel skleros beslutar läkaren huruvida du ska använda Cimzia.
- Hos vissa patienter kan kroppen inte tillverka tillräcklig mängd av de blodkroppar som hjälper kroppen att motstå infektioner eller stoppa blödningar. Om du utvecklar feber som inte försvinner, får blåmärken eller blöder väldigt lätt eller blir väldigt blek ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.
- Det är mindre vanligt, men symtom på en sjukdom som kallas lupus (t ex bestående utslag, feber, ledvärk och trötthet) kan uppstå. Om du upplever dessa symtom ska du kontakta läkare. Läkaren kan besluta att avbryta behandlingen med Cimzia.

Vaccinationer

- Diskutera med din läkare om du har fått eller snart ska få en vaccination. Du ska inte ta vissa (levande) vacciner under behandling med Cimzia.
- Vissa vaccinationer kan orsaka infektioner. Om du fick Cimzia när du var gravid, kan ditt barn ha en förhöjd risk för att få en sådan infektion under ungefär fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan vårdpersonal om din användning av Cimzia, så att de kan bestämma när ditt barn ska vaccineras.

Operationer och tandbehandlingar

- Diskutera med din läkare om du ska genomgå någon operation eller tandbehandling. Tala om för kirurgen eller tandläkaren som ska utföra behandlingen att du behandlas med Cimzia genom att visa ditt påminnelsekort.

Barn och ungdomar

Cimzia rekommenderas inte för användning hos barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Cimzia

Du ska **INTE** använda Cimzia om du använder följande läkemedel för att behandla reumatoid artrit:

- anakinra
- abatacept.

Om du har några frågor ska du kontakta läkaren.

Cimzia kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- kortikosteroider eller
- smärtstillande läkemedel inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (även kallade NSAID).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Cimzia ska endast användas under graviditet om det är uppenbart nödvändigt. Om du är en kvinna i fertil ålder, diskutera med din läkare om användning av effektivt preventivmedel när du använder Cimzia. För kvinnor som planerar graviditet kan användning av preventivmedel övervägas i 5 månader efter den sista dosen av Cimzia.

Om du fick Cimzia under graviditeten, kan ditt barn ha en förhöjd risk för att få en infektion. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan vårdpersonal om din användning av Cimzia innan barnet får något vaccin (för mer information se avsnittet om vaccinationer).

Cimzia kan användas under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Cimzia kan ha en mindre påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Yrsel (inklusive en känsla av att rummet snurrar, dimsyn och trötthet) kan uppträda efter att du tagit Cimzia.

Cimzia innehåller natriumacetat och natriumklorid

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 400 mg, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Cimzia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Reumatoid artrit

- **Startdos** för vuxna med reumatoid artrit är 400 mg **vecka 0, 2 och 4**.
- Denna dos följs av en **underhållsdos** om 200 mg varannan vecka. Om du svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en **alternativ underhållsdos** om 400 mg var fjärde vecka.
- Behandling med metotrexat fortsätter medan du använder Cimzia. Om läkaren beslutar att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Axial spondylartrit

- **Startdosen** för vuxna med axial spondylartrit är 400 mg och ges **vecka 0, 2 och 4**.
- Denna dos följs av en **underhållsdos** på 200 mg varannan vecka (från vecka 6) eller 400 mg var fjärde vecka (från vecka 8), enligt din läkares instruktioner. Om du har fått Cimzia i minst ett år och svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en lägre underhållsdos på 200 mg var fjärde vecka.

Psoriasisartrit

- **Startdosen** för vuxna med psoriasisartrit är 400 mg som ges **vecka 0, 2 och 4**.
- Detta följs av en **underhållsdos** på 200 mg varannan vecka. Om du svarar på behandlingen kan läkaren förskriva en **alternativ underhållsdos** om 400 mg var fjärde vecka.
- Behandling med metotrexat fortsätter medan du använder Cimzia. Om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Cimzia ges ensamt.

Plackpsoriasis

- Startdosen för vuxna med plackpsoriasis är 400 mg varannan vecka (ges vecka 0, 2 och 4).
- Detta följs av en underhållsdos på 200 mg varannan vecka eller 400 mg varannan vecka, enligt din läkares anvisningar.

Hur Cimzia ska ges

Cimzia ges vanligen av en specialistläkare eller sjukvårdspersonal. Du kommer att få Cimzia antingen som en (dos om 200 mg) eller två (dos om 400 mg) injektion(er) under huden (subkutan, förkortning s.c.). Injektionen ges vanligen i låret eller buken. Injicera dock inte i ett område där huden är röd, hård eller har blåmärken.

Instruktioner för att själv injicera Cimzia

Efter lämplig träning kan läkaren också tillåta att du injicerar Cimzia själv. Läs instruktionerna om hur Cimzia ska injiceras i slutet av denna bipacksedel.

Om läkaren har tillåtit dig att själv injicera ska du följa upp med din läkare innan du fortsätter att själv injicera:

- efter 12 veckor om du har reumatoid artrit, axial spondylartrit eller psoriasisartrit, eller
- efter 16 veckor om du har plackpsoriasis.

Läkaren avgör då om Cimzia fungerar för dig eller om annan behandling måste övervägas.

Om du har använt för stor mängd av Cimzia

Om läkaren har tillåtit dig att själv injicera och du av misstag har injicerat Cimzia oftare än föreskrivet ska du tala med läkaren. Ta alltid med påminnelsekortet och ytterkartongen för Cimzia, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Cimzia

Om läkaren har tillåtit dig att själv injicera och du glömmer att ge dig själv en injektion ska du injicera nästa dos Cimzia så fort du kommer ihåg. Tala sedan med läkaren och injicera följande doser enligt instruktion.

Om du slutar att använda Cimzia

Sluta inte att använda Cimzia utan att först prata med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Informera läkaren **OMEDELBART** om du upptäcker någon av följande biverkningar:

- svåra utslag, nässelfeber eller andra tecken på allergisk reaktion (urtikaria)
- svullnad i ansikte, händer, fötter (angioödem)
- svårigheter att andas eller svälja (flera orsaker till dessa symtom)
- andnöd vid ansträngning eller när du ligger ned, eller svullna fötter (hjärtsvikt)
- symtom på blodsjukdomar såsom bestående feber, blåmärken, blödningar, blekhet (pancytopeni, anemi, lågt antal blodplättar, lågt antal vita blodkroppar).
- allvarliga hudutslag. Dessa kan se ut som rödaktiga måltavleliknande eller runda fläckar på bälgen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen och kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom).

Informera läkaren **SNARAST** om du upptäcker några av följande biverkningar:

- tecken på infektion såsom feber, sjukdomskänsla, sår, tandproblem, sveda vid uriner
- känsla av svaghet eller trötthet
- hosta
- stickningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar eller ben
- knölar eller öppna sår som inte läker.

Symtomen som beskrivs ovan kan bero på några av de biverkningar som listas nedan, och som har observerats med Cimzia:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- bakterieinfektion på något ställe (varsamling)
- virusinfektioner (inklusive munsår, bältros och influensa)
- feber
- högt blodtryck
- utslag eller klåda
- huvudvärk (inklusive migrän)
- känselstörningar som domningar, stickningar, sveda
- svaghetskänsla och allmän sjukdomskänsla
- smärta
- blodrubbningar
- problem med levern
- reaktioner vid injektionsstället
- illamående

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiska tillstånd inklusive allergisk snuva och allergiska reaktioner mot läkemedlet (inklusive anafylaktisk chock)
- antikroppar riktade mot normal kroppsvävnad
- cancer i blodet och lymfatiska systemet såsom lymfom och leukemi
- cancer i solida organ
- hudcancer, hudförändringar (förstadier till cancer)
- godartade tumörer och cystor (inklusive i huden)
- hjärtproblem inklusive försvagad hjärtmuskel, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, obehag eller tryck över bröstet, onormal hjärtrytm inklusive oregelbundna hjärtslag
- ödem (svullnad i ansikte eller ben)
- symtom på lupus (immunologisk bindvävssjukdom) (ledvärk, hudutslag, ljuskänslighet och feber)
- inflammation i blodkärl
- blodförgiftning (allvarlig infektion som kan orsaka organsvikt, chock eller död)
- tuberkulosinfektion

- svampinfektioner (uppstår när motståndskraften mot infektioner är nedsatt)
- störningar och inflammation i andningsvägarna (inklusive astma, andnöd, hosta, blockerade bihålor, lungsäcksinflammation eller svårigheter att andas)
- magproblem inklusive vätska i bukhålan, sår (inklusive sår i munslemhinnan), hål i magtarmkanalen, utspändhet, inflammation, halsbränna, orolig mage, muntorrhet
- problem med gallan
- problem i muskler inklusive ökade muskelenzymer
- förändringar i nivåerna av olika salter i blodet
- förändringar i kolesterol- och fettvärden i blodet
- blodproppar i vener eller lungor
- blödningar eller blåmärken
- förändring i antalet blodkroppar inklusive lågt antal röda blodkroppar (anemi), lågt eller högt antal blodplättar
- svullna lymfkörtlar
- influensaliknande symtom, frossa, förändrad temperaturupplevelse, nattliga svettningar, blossande rodnad
- ångest och humörförändringar såsom depression, aptitstörningar, viktförändring
- tinnitus (ringningar i öronen)
- svindel (yrsel)
- svimningskänsla inklusive medvetlöshet
- nervstörningar i armar och ben inklusive symtom såsom domningar, stickningar, sveda, yrsel, darrningar
- hudstörningar såsom nydebuterad eller förvärrad psoriasis, inflammation i huden (som t ex eksem), störningar i svettkörtlarna, sår, ljuskänslighet, akne, håravfall, missfärgning, nagellossning, torr hud och skador
- försämrad läkning
- njur- och urinproblem inklusive nedsatt njurfunktion, blod i urinen och urinstörningar
- störningar i menstruationscykeln inklusive utebliven blödning eller kraftig eller oregelbunden blödning
- bröstsjukdomar
- inflammation i ögon och ögonlock, synstörningar, problem med tårproduktionen
- ökning av vissa blodvärden (ökning av alkalisk fosfatas i blodet)
- förlängd koagulationstid vid blodtest

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- cancer i magtarmkanalen, melanom
- lunginflammation (interstitiell lungsjukdom, pneumoni)
- stroke, blockering i blodkärlen (arterioskleros), dålig blodcirkulation som gör tår och fingrar bleka och utan känsel (Raynauds fenomen), missfärgning av huden i form av lilaaktiga fläckar, små kärl under huden kan bli synliga
- hjärtsäcksinflammation
- hjärtarytmi
- förstörad mjälte
- ökad mängd röda blodkroppar
- avvikande utseende på vita blodkroppar
- gallsten
- njurproblem (inklusive njurinflammation)
- störningar i immunsystemet såsom sarkoidos (utslag, ledsmärta, feber), serumsjuka, inflammation i fettvävnad, angioneurotiskt ödem (svullna läppar, ansikte, hals)
- sköldkörtelstörningar (struma, trötthet, viktninskning)
- ökad nivå av järn i kroppen
- ökad nivå av urinsyra i blodet
- självmordsförsök, nedsatt mental funktion, delirium
- inflammation i hörselnerven, synnerven eller ansiktsnerverna, försämrad koordination eller balans

- ökade tarmrörelser
- fistlar (kanal från ett organ till ett annat) (varsomhelst i kroppen)
- störningar i munhålan inklusive smärta när man sväljer
- avflagning av huden, bildning av blåsor, förändring av hårtexturen
- sexuella störningar
- (kramp)anfall
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet)
- Stevens-Johnsons syndrom (ett allvarligt tillstånd i huden där tidiga symtom innefattar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- inflammatoriskt hudutslag (erytema multiforme)
- lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller **trådliknande** vit-gråa linjer på slemhinnor)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- multipel skleros*
- Guillain-Barrés syndrom*
- Merkel-cellscarcinom (en sorts hudcancer)*
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.

*Dessa biverkningar har relaterats till denna grupp av läkemedel men förekomsten för Cimzia är inte känd.

Andra biverkningar

När Cimzia har använts för att behandla andra sjukdomar har följande mindre vanliga biverkningar förekommit:

- stenosis i magtarmkanalen (förträngning i del av magtarmkanalen)
- obstruktion i magtarmkanalen (blockering i magtarmkanalen)
- allmän försämring av fysisk hälsa
- missfall
- azoospermi (avsaknad av spermieproduktion)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cimzia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionspennans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda injektionspennorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) under en enda period på högst 10 dagar med skydd mot ljus. I slutet av denna period **måste** de förfyllda injektionspennorna **användas eller kasseras**.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är missfärgad, grumlig eller om du ser partiklar i den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är certolizumabpegol. Varje förfylld injektionspenna innehåller 200 mg certolizumabpegol i 1 ml.
- Övriga innehållsämnen är: Natriumacetat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor (se "Cimzia innehåller natriumacetat och natriumklorid" i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cimzia tillhandahålls som en injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna (AutoClicks) som är färdig att använda. Lösningen är klar till opaliserande, färglös till gul.

En Cimzia-förpackning innehåller:

- 2 AutoClicks förfyllda injektionspennor med lösning och
- 2 desinfektionsservetter (för rengöring av injektionsområdet).

Förpackningar med 2 förfyllda injektionspennor och 2 desinfektionsservetter, flerpack med 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda injektionspennor och 6 (3 förpackningar med 2) desinfektionsservetter samt flerpack med 10 (5 förpackningar med 2) förfyllda injektionspennor och 10 (5 förpackningar med 2) desinfektionsservetter finns tillgängliga. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

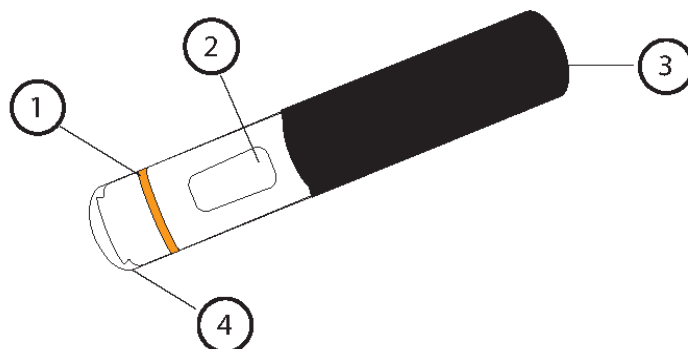
Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BRUKSANVISNING FÖR INJEKTION AV CIMZIA MED FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

Efter ordentlig träning kan patienten själv eller någon annan t ex en familjemedlem eller vän ge injektionen. Följande instruktioner beskriver hur den förfyllda injektionspennan (AutoClicks) ska användas vid injektion av Cimzia. Läs instruktionerna noga och följ dem steg för steg. Du kommer att utbildas i injektionsteknik av läkaren eller annan vårdgivare. Försök inte injicera själv förrän du är säker på att du förstår hur injektionen ska förberedas och ges.

Nedan finns en figur av den förfyllda injektionspennan AutoClicks.



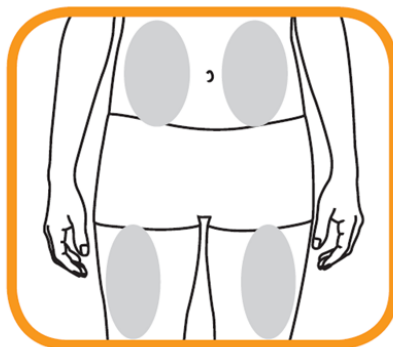
- 1: Orange band
- 2: Fönster
- 3: Svart handtag
- 4: Genomskinligt lock

1. Förberedelser

- Ta ut Cimzia-förpackningen ur kylan.
 - Om säkerhetsförseglingen saknas eller är bruten på förpackningen – använd inte produkten och kontakta apotekspersonal.
- Ta ur följande artiklar från Cimzia-förpackningen och lägg dem på en ren och plan yta:
 - En eller två AutoClicks förfyllda injektionspennor, beroende på din förskrivna dos.
 - En eller två desinfektionsservetter.
- Kontrollera utgångsdatum på förfylld injektionspenna och förpackning. Använd inte Cimzia efter det utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på den förfyllda injektionspennan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Låt AutoClicks förfyllda injektionspennan uppnå rumstemperatur vilket tar 30 till 45 minuter. Detta minimerar obehag vid injektion.
 - Försök inte värma den förfyllda injektionspennan – låt den uppnå rumstemperatur på egen hand.
 - Ta inte bort locket förrän du är redo att injicera.
- Tvätta händerna noggrant.

2. Val av och förberedelse av injektionsställe

- Välj ett ställe på låret eller buken.



- Varje ny injektion ska ges på ett nytt ställe i förhållande till den senaste injektionen.
 - Injicera inte i ett område där huden har rodnad, blåmärke eller är hård.
 - Torka av injektionsstället med desinfektionsservetten med en roterande rörelse inifrån och ut.
 - Vidrör inte området igen före injektionen.

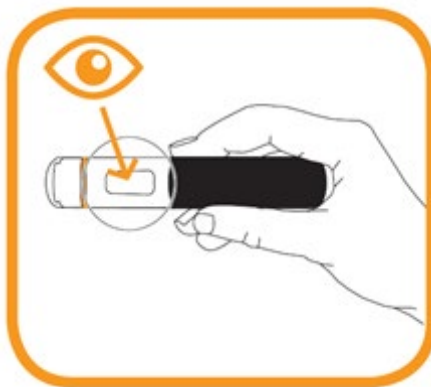
3. Injektion

- AutoClicks förfylld injektionspenna är utformad för att fungera exakt och säkert, men om något av följande steg går fel och/eller om du känner dig osäker på hur du ska injicera, kontakta din läkare eller apotekspersonal.
- Skaka inte den förfyllda injektionspennan.



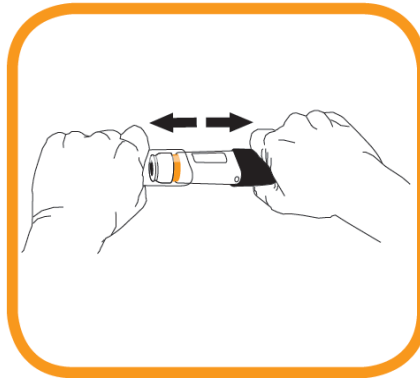
Kontrollera läkemedlet genom fönstret i den förfyllda injektionspennan.

- Om lösningen är missfärgad, grumlig eller om du ser partiklar i den, använd den inte.
- Du kan eventuellt se luftbubblor - det är normalt. Att injicera lösningen subkutant med luftbubblor är ofarligt.



- Håll den förfyllda injektionspennan med ett stadigt tag med en hand runt det svarta handtaget.

- Ta tag i det genomskinliga locket med andra handen och dra det rakt ut. Vrid inte locket medan du tar av det eftersom det kan leda till störning i mekanismen.



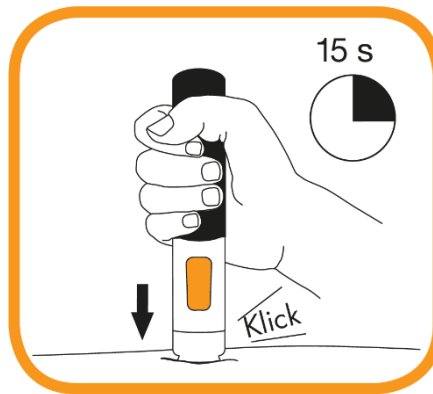
- Injicera inom 5 minuter från att locket har tagits av. **Sätt inte på locket igen.**
- Trots att den inte syns är nu nålspetsen avtäckt. Försök inte vidröra nålen, då det kan aktivera den förfyllda injektionspennan. Håll den förfyllda injektionspennan rakt (med 90° vinkel) mot huden som tidigare rengjorts ("injektionsstället").



- Tryck den förfyllda injektionspennan stadigt mot huden. Injektionen startar när ett första "klick" hörs och det orange bandet nederst på den förfyllda injektionspennan försvinner.



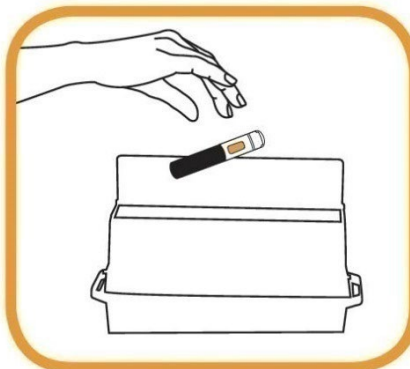
- Fortsätt att hålla den förfyllda injektionspennan på plats stadigt mot huden tills ett andra "klick" hörs och fönstret blir orange. Detta kan ta upp till 15 sekunder. Då är injektionen fullständig. Om fönstret blir orange och du hör ett andra "klick" betyder det att injektionen är fullständig. Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du känner dig osäker på injektionsproceduren. Försök inte att upprepa injektionsproceduren utan att först tala med din läkare eller apotekspersonal.



- Nålen kommer automatiskt att flyttas tillbaka in i den tomma injektionspennan. Försök inte vidröra nålen.
- Du kan nu ta bort den använda injektionspennan genom att försiktigt dra injektionspennan rakt upp från huden.
- Använd en bit gasväv och tryck på injektionsstället i några sekunder.
 - Gnid inte på injektionsstället.
 - Du kan vid behov täcka injektionsstället med ett litet plåster.

4. Efter användning

- Använd inte injektionspennan igen. Locket behöver inte sättas tillbaka.
- Efter injektion ska använd injektionspenna omedelbart kastas i en särskild behållare anvisad av läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.



- Förvara denna behållare utom syn- och räckhåll för barn.
- Om en andra injektion behövs enligt ordination från läkaren, upprepa injektionsproceduren från steg 2.