

欣膝亞 200 毫克/毫升注射液

Cimzia 200 mg/ml Solution for injection

1 國際通用非專利藥品名

Certolizumab pegol 200 毫克針筒預充塊式注射用溶液。

2 產品組成定性與定量

Certolizumab pegol 為基因重組之人源化抗體 Fab' 片段，由大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 表現系統生產，經純化後與聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 共軛結合成複合物。

每支預充塊式針筒內有 1 毫升溶液，內含 200 毫克 certolizumab pegol。

詳細賦型劑內容請參考第 7.1 節。

3 藥品劑型

注射用溶液：

裝填於預充塊式針筒之注射用溶液。

溶液 pH 值約為 4.7。溶液為無色至黃色之澄清至半透明溶液，原則上不含可見粒子。

4 臨床特性

4.1 治療適應症

類風濕性關節炎

Cimzia 適應症為用於治療對至少一種疾病調節抗風溼藥物(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。

和 methotrexate 併用時，Cimzia 被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)。

僵直性脊椎炎(AS)

Cimzia 適用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的重度活動性僵直性脊椎炎成人患者。

乾癬性關節炎

Cimzia 適用於治療曾對 DMARD 療法反應不佳的活動性乾癬性關節炎成人患者。

乾癬

欣膝亞適用於接受全身性治療或光療法的中度至重度斑塊性乾癬成人患者。

詳細療效內容請參考第 6 節

4.2 劑量與給藥方式

類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎(AS)、乾癬性關節炎、乾癬

劑量

・起始劑量

Cimzia 用於成年患者之起始建議劑量為：起先(第 0 週)、第 2 週與第 4 週各 400 毫克 (分兩劑皮下注射，每劑 200 毫克)。

・維持劑量

類風濕性關節炎

使用起始劑量之後，Cimzia 用於類風濕性關節炎成年患者之建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

僵直性脊椎炎(AS)
使用起始劑量之後，Cimzia 對僵直性脊椎炎成人患者的建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

乾癬性關節炎

使用起始劑量之後，Cimzia 對乾癬性關節炎成人患者的建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

現有資料顯示，上述適應症通常在 12 週內可達到治療的臨床反應。對於治療 12 週後，沒有顯現治療效益證據的患者，宜審慎考慮是否繼續治療。

乾癬

使用起始劑量之後，斑塊性乾癬成人患者使用 Cimzia 的維持劑量為每 2 週 200 mg。反應不足的患者可考慮接受每 2 週 400 mg 劑量(參考第 6 節)。

現有資料顯示，斑塊性乾癬成人通常可在治療 16 週內達到臨床反應。對於治療 16 週後，沒有顯著療效的患者，宜審慎考慮是否繼續治療。有些出現初期部分反應的患者，可能於 16 週後繼續接受治療而有顯現改善效果。

錯過用藥時程

應告知患者，當錯過用藥時程時，應在想起來時儘速注射下一劑，接著，依照原本指示繼續注射後續劑量。

特殊族群

-兒童族群(< 18 歲)

目前尚未建立 Cimzia 用於年齡<18 歲之兒童以及青少年的安全性及療效。目前尚無相關資料。

-老年族群 (≥ 65 歲)

不須調整劑量。族群藥物動力學分析顯示年齡不會造成影響(參考第 5.2 節)。

-腎及肝功能不全

未曾進行過此族群使用 Cimzia 的研究。現有資料不足以提供劑量建議 (參考第 5.2 節)。

併用藥物

Cimzia 可作為單一療法，或併用非生物製劑之疾病調節抗風濕藥物 (disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD)。

製備與給藥方式

- 給藥方式**

Cimzia 以皮下注射方式給藥。注射部位必須輪替，且不可注射於皮膚脆弱、瘀血、發紅或僵硬的部位。需要注射 400 毫克時(皮下注射 200 毫克兩劑)，應分別注射於大腿或腹部的不同部位。

經醫師判斷合適時，患者可於接受妥善的皮下注射技巧訓練後，自行注射 Cimzia 並接受追蹤。

預充塊式針筒中的所有內容物 (1 毫升) 必須一次進行皮下注射。200 毫克劑量每回需要皮下注射 1 毫升一劑，400 毫克劑量每回需要皮下注射 1 毫升兩劑。

- 製備方式**

注射藥品應在施打前先觀察是否摻有雜質與變色。若 Cimzia 摻有雜質或變色，應丟棄。

若由患者或照護者給予 Cimzia 注射液，必須事先經由合格醫護專業人員指導注射技巧，並確認給藥者有能力正確施打 Cimzia 皮下注射液。

適合注射的部位包括大腿或腹部。當需要給予 400 毫克的劑量時(皮下注射 200 毫克兩劑)，需在大腿或腹部的不同部位注射。當皮膚脆弱、瘀青、發紅或僵硬時，不可作為注射部位。Cimzia 注射時溶液應維持室溫。Cimzia 由冰箱取出後，約 30 分鐘後可恢復室溫。不可使用其他回溫方式。仔細清洗與乾燥雙手。檢查針筒內的藥物是澄清至淺黃色而且沒有雜質。若有氣泡為正常現象，在注射前不需移除氣泡。

皮下注射含有氣泡的溶液是無害的。以隨附之酒精棉片，以由內而外畫圓的方式擦拭注射部位。以直線拔下塑膠環取下針頭蓋，小心不要觸碰針頭，也不要讓針頭接觸任何物品的表面。

不要彎曲針頭。立即注射。將針頭朝下。用一隻手輕輕捏起皮膚擦拭乾淨的部位後保持不動。

以另一隻手拿住針筒，與皮膚表面成 45 度角。快速將針頭一次整個刺入皮膚。

推動活塞，注入溶液。注完所有溶液後，維持與插入時相同的角度，小心拔出針頭。放開捏起的皮膚。

用紗布壓墊住注射部位數秒。

不要搓揉注射部位。 患者或醫護人員請勿蓋回針頭蓋，以免針刺造成傷害。針頭與針筒請務必依各地法規妥善棄置。

4.3 禁忌症

對有效成份或其中任何賦型劑過敏 (參閱第 4.4 節)。

活動性肺結核或其他嚴重感染，如敗血症、膿瘍或伺機性感染 (參閱第 4.4 節)。

中度或重度心衰竭(NYHA classes III/IV) (參閱第 4.4 節)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

嚴重感染(請同時參閱本藥品風險管理計畫)

使用 Cimzia 治療前、期間以及治療後，必須密切監測患者是否出現感染徵兆及症狀(包括結核病)。由於 certolizumab pegol 排除時間可能長達 5 個月，因此這段時間應持續監測患者(見章節 4.3)。有臨床重大活動性感染(包括慢性或局部感染)的患者，在感染獲得控制之前，不可開始使用 Cimzia 治療(見章節 4.3)。在使用 Cimzia 治療期間若患者新發生感染，應予以嚴密監測。如果患者發生新的嚴重感染，在感染獲得控制之前，應停用 Cimzia。針對有反覆感染或伺機性感染史的患者，或是易感染患者(包括併用免疫抑制藥物)，在考慮使用 Cimzia 治療前，應謹慎小心評估。

類風濕性關節炎患者可能因為其疾病以及併用的藥品而未出現典型感染症狀(包括發燒)。因此，早期偵測出感染(尤其是辨識嚴重感染的非典型臨床表現)，對於減少延誤診斷與及早治療相當重要。

曾有以 Cimzia 治療的患者通報發生嚴重感染，包括敗血症和結核病(包括粟粒狀、瀰漫性以及肺外疾病)以及伺機性感染(例如組織漿菌症、土壤絲菌症、念珠菌症)。這些事件當中，有一部分為致命性事件。

結核病(請同時參閱本藥品風險管理計畫)

所有患者在開始使用 Cimzia 治療前，均須評估是否感染活動性或非活動性(潛伏性)結核病，包括評估結核病史、可能曾經接觸活動性結核病患者以及曾經和/或正在使用免疫抑制療法的患者及詳細的醫療史。應對所有患者進行適當篩檢，例如皮膚結核菌素試驗(Tuberculin skin test)以及胸部 X 光檢查。進行這些檢測後，建議患者在患者警示卡上記錄。提醒開立處方者結核菌素皮膚試驗結果可能為偽陰性，尤其是重度疾病或免疫功能不全的患者。

如果在治療之前或治療期間確診為活動性結核病，必須停用 Cimzia 治療，並依各地治療建議開始採取適當的結核病治療(見章節 4.3)。

如果疑似為非活動性(「潛伏性」)結核病，應諮詢結核病的專業治療醫師。在下述所有情形中，應謹慎考量 Cimzia 療法的效益/風險。

如果確診為潛伏性結核病，應在開始使用 Cimzia 治療前，應先治療潛伏的結核感染後，才可開始 Cimzia 治療。

曾有潛伏性或開放性結核病史且無法證實已接受適當治 療的患者，以及雖然潛伏性結核病試驗的結果為陰性但具有結核病重大風險因子的患者，在開始 Cimzia 治療之前，也應考慮使用抗結核病療法。如果有任何可能的潛伏性結核病感染，無論是否接種卡介苗，在開始 Cimzia 治療之前，均應考慮進行結核病生物篩檢試驗。

接受 TNF 拮抗劑(包括 Cimzia)的患者中，無論之前曾接受或治療中併用預防性結核病治療，仍有病例發生活動性結核病。有些病患已成功治療活動性結核病，但在接受腫瘤壞死因子(TNF)拮抗劑(包括 CIMZIA 在內)治療期間，又發生結核病。

應告知患者，如果 Cimzia 治療期間或治療之後，出現結核病感染的相關病徵或症狀(如，持續咳嗽、體重急速減輕、輕度發燒)，應盡速就醫。如診斷出活動性肺結核病，必須停用 Cimzia 治療，並依各地治療建議開始採取適當的結核病治療。

B 型肝炎病毒再活化(請同時參閱本藥品風險管理計畫)

正接受 TNF 拮抗劑(包括 certolizumab pegol)治療且為慢性 B 型肝炎帶原者(即表面抗原陽性)的患者，曾發生 B 型肝炎再度活化。某些情況下，使用 TNF 拮抗劑造成的 HBV 再活化可能致命。開始 Cimzia 治療前，應檢驗患者是否感染 HBV。HBV 感染檢驗呈陽性的患者，建議諮詢專精 B 型肝炎治療的醫師。

需要使用 Cimzia 治療的 HBV 帶原者，在治療期間以及治療終止後數個月內，應密切監測是否出現活動性 HBV 感染的臨床與實驗室病徵。關於 HBV 帶原者，併用抗病毒療法與 TNF 拮抗劑以預防 HBV 再活化的相關資料仍不足。對於發生 HBV 再活化的患者，應停用 Cimzia，並應開始抗病毒療法搭配適當的支持性治療。

惡性腫瘤與淋巴增生性疾病

目前仍不清楚 TNF 拮抗劑在發展出惡性腫瘤的過程中，可能扮演的角色。考慮對具有惡性腫瘤史的患者進行 TNF 拮抗劑療法時，或是考慮對出現惡性腫瘤的患者繼續治療時，應謹慎小心。

根據現有資料，無法排除患者使用 TNF 拮抗劑可能引發淋巴瘤、白血病或其他癌症的風險。

於使用 Cimzia 以及其他 TNF 拮抗劑的臨床試驗中，相較於接受安慰劑的對照組患者，接受 TNF 拮抗劑的患者通報較多的淋巴瘤及其他惡性腫瘤病例(見章節 4.8)。在上市後，曾通報接受 TNF 拮抗劑的患者出現白血病。類風濕性關節炎患者若為長期、高活性、有發炎性疾病，則可能增加淋巴瘤與白血病的背景風險值，使估算風險時更加複雜。目前進行的試驗並未納入具有惡性腫瘤史的患者，試驗中也沒有接受 Cimzia 期間發生惡性腫瘤後仍繼續治療的患者。

皮膚癌

曾有用 TNF 拮抗劑(包括 Cimzia)後發生黑色素瘤與默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)的報告。建議所有患者定期接受皮膚檢查，尤其是帶有皮膚癌危險因子的患者。

小兒惡性腫瘤

在上市後，接受 TNF 拮抗劑治療的兒童、青少年及青年(最多至 22 歲) (開始療法時≤ 18 歲)曾通報發生惡性腫瘤，其中部分為致命事件。約半數病例為淋巴瘤。其他病例則是各種不同的惡性腫瘤，包括通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤。無法排除兒童及青少年接受 TNF 拮抗劑治療會有出現惡性腫瘤的風險。

上市後，曾通報有接受 TNF 拮抗劑治療的患者發生肝脾 T 細胞淋巴瘤(HSTCL)。這種罕見 T 細胞淋巴瘤的疾病進程非常具侵襲性，且通常為致命性。已通報的 TNF 拮抗劑病例中，多數發生於罹患克隆氏症或潰瘍性結腸炎的男性青少年與青年。這些病人中，幾乎全都曾在接受 TNF 拮抗劑時併用或診斷之前時或之後接受)免疫抑制劑 azathioprine 及/或 6-mercaptopurine 治療。無法排除接受 Cimzia 治療的患者具有出現肝脾 T 細胞淋巴瘤的風險。

慢性阻塞性肺病(COPD)

一項評估 TNF 拮抗劑(infliximab)用於中度至重度慢性阻塞型肺病(COPD)患者的外推性臨床試驗中，相較於對照組患者，接受 infliximab 治療的患者有較高的惡性腫瘤發生率，大多數發生部位位於肺部以及頭頸部。所有患者都曾有重度吸菸史。因此，對於 COPD 患者以及因為重度吸菸而增加惡性腫瘤風險的患者，使用任何 TNF 拮抗劑時應小心謹慎。

充血性心衰竭

Cimzia 禁用於中度或重度心衰竭病患(請參 4.3 節)。在一項臨床試驗使用另一種 TNF 拮抗劑發現其充血性心衰竭(CHF)的惡化與增加因 CHF 死亡的情形。風濕性關節炎病患在接受 Cimzia 治療後也出現幾個 CHF 的個例，因此輕度心衰竭患者應審慎使用 Cimzia。當患者接受 Cimzia 治療後新發生 CHF 症狀或 CHF 惡化時，必須停止用藥。

血液學反應

雖然罕見，不過曾通報使用 TNF 拮抗劑的患者發生全血球減少症，包括再生不良性貧血。曾通報有使用 Cimzia 的患者發生血液系統不良反應，包括具臨床顯著性的血球減少症(例如白血球減少症、全血球減少症、血小板減少症) (見章節 4.8)。應告知所有患者，接受 Cimzia 治療期間，如果出現血液惡病質或感染的疑似徵兆及症狀(例如持續發燒、瘀血、出血、膚色蒼白)，應立即就醫。確認為重大血液異常的患者，應考慮中止 Cimzia 療法。

神經系統相關事件

已知 TNF 拮抗劑在罕見情況下可能出現新發生(或急性發作惡化)的脫髓鞘疾病(包括多發性硬化症)臨床症狀及/或放射造影證據。對於已患有或近期新發生脫髓鞘疾病的患者，在開始 Cimzia 療法之前，應謹慎考量 TNF 拮抗劑治療的效益與風險。雖然罕見，不過曾通報有接受 Cimzia 治療的患者出現神經疾病，包括痙攣性疾病、神經炎以及周邊神經病變。

過敏

雖然罕見，不過曾通報在授予 Cimzia 之後發生嚴重過敏反應。這些反應中，有一部分發生於首次授予 Cimzia 之後。如果發生嚴重過敏反應，應立即中止授予 Cimzia，且應進行適當療法。

目前關於 Cimzia 用於曾對其他 TNF 拮抗劑出現嚴重過敏反應之患者的資料相當有限，此類患者應審慎使用。

乳膠過敏

CIMZIA 預充填注射器的可卸式針頭蓋內層針頭屏蔽含有 7%的天然乳膠衍生物(epoxyprene,環氧化天然橡膠)。儘管患者或注射者一般不直接接觸針頭蓋內層，但仍無法完全排除對乳膠過敏的人可能因此產生過敏反應的潛在風險 (參見 7.5 節)。

免疫抑制

由於腫瘤壞死因子(TNF)會參與發炎作用以及調節細胞免疫反應，因此 TNF 拮抗劑(包括 Cimzia)可能造成免疫抑制，影響宿主抵抗感染的能力以及防禦惡性腫瘤的能力。

自體免疫力

接受 Cimzia 治療可能導致形成抗核抗體(ANA)，以及(不常見)發展出類狼瘡症狀(見章節 4.8)。目前尚不清楚長期接受 Cimzia 治療對於出現自體免疫疾病有何影響。如果患者在接受 Cimzia 治療之後出現類狼瘡的疑似症狀，必須中止治療。Cimzia 目前尚未針對狼瘡族群進行試驗(見章節 4.8)。

疫苗接種

接受 Cimzia 治療的患者可接種疫苗，但不可接種活毒或活減毒疫苗。關於使用 Cimzia 患者接種活毒疫苗後的反應，或是接種活毒疫苗後的二次傳播反應，目前尚無相關資料。不應同時授予 Cimzia 與活毒疫苗。

在一項有安慰劑對照、對象為類風濕性關節炎患者的臨床試驗中，當肺炎鏈球菌多醣體疫苗以及流感疫苗與 Cimzia 同時給予時，在 Cimzia 治療組以及安慰劑治療組中觀察到相似的抗體反應。相較於僅接受 Cimzia 的患者，接受 Cimzia 且併用 methotrexate 的患者，體液反應較低。此現象的臨床意義目前不明。

與其他生物製劑併用

臨床試驗中，anakinra (一種介白素 1 拮抗劑)或 abatacept (一種 CD28 調節劑)與另一種 TNF 拮抗劑(etanercept)併用時，曾通報發生嚴重感染及嗜中性白血球減少症，且相較於僅接受 TNF 拮抗劑療法，並沒有增加治療效益。由上述臨床試驗觀察到的不良事件，依據其性質判斷，其他 TNF 拮抗劑與 anakinra 或 abatacept 併用可能也會造成類似的毒性。因此，不建議將 certolizumab pegol 與 anakinra 或 abatacept 併用(見章節 4.5)。

手術

接受 Cimzia 治療的患者進行手術的安全性經驗有限。如果計畫進行手術，應將 certolizumab pegol 的 14 天半衰期考慮進去。當患者在接受 Cimzia 治療期間需要進行手術時，應密切監測是否受到感染，且應採取適當措施。

活化部分凝血酶原時間(aPTT)檢驗

曾發現使用 Cimzia 治療會干擾患者的某些凝血檢驗。Cimzia 可能使無凝血異常的患者出現 aPTT 試驗結果異常增加。影響發生在 Diagnostica Stago 公司的 PTT-Lupus Anticoagulant (LA)與 Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate 檢測,以及 Instrumentation Laboratories 公司的 HemosIL APTT-SP liquid 和 HemosIL lyophilized silica 檢測。其他 aPTT 分析也可能受到影響。目前沒有證據顯示使用 Cimzia 治療會影響活體內的凝血情形。患者開始接受 Cimzia 治療之後，如凝血檢驗結果出現異常時應小心判讀。未曾觀察到凝血酶時間(TT)以及凝血酶原時間(PT)分析試驗受到干擾。

老年族群

雖然資料經驗有限，不過在臨床試驗中，相較於較年輕的受試者，≥ 65 歲的受試者有明顯較高的感染發生率。當使用 Cimzia 治療老年患者時，應小心謹慎，尤其應注意是否發生感染。

4.5 與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用

依據族群藥物動力學的分析結果與 methotrexate、皮質類固醇、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)以及止痛劑併用時，不會影響 certolizumab pegol 的藥物動力學。不建議 certolizumab pegol 與 anakinra 或 abatacept 併用(見章節 4.4)。

Cimzia 與 methotrexate 併用不會顯著影響 methotrexate 的藥物動力學。比較不同試驗的結果時，certolizumab pegol 的藥物動力學類似於之前在健康受試者身上觀察到的情形。

4.6 生育能力、懷孕與哺乳

懷孕

一項針對超過 470 位已懷孕女性所進行的前瞻性分析，多數通報來自上市後監測，其中大部分女性曾於懷孕第一早期使用 CIMZIA。儘管因資訊不完整及漏報等限制導致須謹慎判讀這些數據，但數據顯示重大先天性缺陷或其他不良懷孕結果等風險並未增加。

懷孕女性第三孕期曾接觸藥物之臨床藥物動力學試驗結果顯示，certolizumab pegol 不會或極微量從母體胎盤轉移至嬰兒體內。

計畫懷孕或懷孕期間如必需進行抗 TNF 治療，也許可考慮使用 CIMZIA。

臨床數據

一項多中心臨床試驗曾對 16 位懷孕女性處方 CIMZIA，以維持劑量: 200 mg 每 2 週一次或 400 mg 每 4 週一次進行治療，最後一劑 CIMZIA 平均是在分娩前 11 天 (介於 1～ 27 天)給藥。以其特异性與敏感性，且最低定量極限濃度(LLOQ)為 0.032 微克/毫升之檢定法，測量母體與嬰兒檢體之 certolizumab pegol 血漿濃度，母體分娩時的 certolizumab pegol 血漿濃度(介於：4.46 – 49.4 微克/毫升)與試驗 RA-1 中非懷孕女性所觀察到的血漿濃度一致。14 位嬰兒中，有 13 份檢體出生時測得之 certolizumab pegol 血漿濃度低於定量極限(BLQ)；另一份檢體之出生濃度為 0.042 微克/毫升且嬰兒/母體血漿濃度比為 0.09%，第 4 週及第 8 週時，所有嬰兒之藥物濃度均低於定量極限，15 份嬰兒出生時的臍帶檢體中，有 14 份之總 PEG 血漿濃度低於定量極限。

在一項獨立的臨床研究中，以 CIMZIA 治療 10 位罹患克隆氏症(Croh’ n disease)的孕婦，並在胎兒出生日測量母體血液以及臍帶和嬰兒血液的 certolizumab pegol 濃度(樣本數=12)。最後一劑 CIMZIA (每一位母親給予 400 毫克)平均是在分娩前 19 天(介於 5～ 42 天)給藥。certolizumab pegol 血漿濃度在臍帶血中低於 0.41~1.66 微克/毫升，在嬰兒血液中低於 0.41～1.58 微克/毫升，而在母體血液中之則是 1.87～ 59.57 微克/毫升。嬰兒比母體具有較低的 certolizumab pegol 血漿濃度(其差距至少 75%)，顯示了 certolizumab pegol 的經胎盤轉移性低。有一個嬰兒的 certolizumab pegol 血漿濃度從 1.02 下降到 0.84 微克/毫升需耗時 4 週以上，顯示了嬰兒排除 CIMZIA 的速率可能低於成人。

預期性懷孕結果

截至 2016 年 9 月為止，臨床試驗與上市後監測共通報 474 位已懷孕女性曾使用 CIMZIA 之結果，391 位懷孕女性曾於懷孕第一孕期使用過 CIMZIA，在 474 位已懷孕女性中，有 405 位(85%)產下活胎、40 位(8%)流產以及 25 位(5%)接受人工引流產；4 件懷孕造成死胎，405 個活胎中，共 8 位(2%)出現重大先天性缺陷，但通報之時胎無可辨識之模式。其中一件經超音波觀察到之胎兒異常以人工流產終止懷孕。在美國整體人口中，經臨床證實之懷孕的重大先天性缺陷與流產預估背景風險分別為 2-4%與 15-20%。在歐盟整體人口中，經臨床證實之懷孕的重大先天性缺陷與流產預估背景風險分別為 2-3%與 10-25%。

非臨床數據

由於 certolizumab pegol 不會與小鼠或大鼠的 TNF *α* 產生交互作用，針對大鼠所做的生殖研究，乃利用類似 certolizumab pegol 的抗嚙齒類抗鼠 TNF *α* 聚乙二醇化抗原結合區片段(cTN3 PF)進行在劑量高達 100 毫克/公斤的生殖研究，無相關證據顯示 cTN3 PF 會導致生育能力或是胎兒受損害。

與新生兒 Fc 受體(FcRn)結合之抗體的 Fc 部位負責驅動 IgG 之活性胎盤轉移，Certolizumab pegol 僅含有抗體之 Fab 部位，缺乏 Fc 部位，在大鼠生殖試驗中，cTN3 γ1 (完整的 certolizumab 替代抗體，含 Fc 部位)會於妊娠期間轉移至胎兒體內，然而相較於母體血漿濃度，胎兒內幾乎無法或無法偵測到 cTN3 PF (含 Fab’ 片段之 certolizumab 替代抗體，不含 Fc)轉移濃度，顯示 Fc 對胎盤轉移之重要性。

另外一些支持性的數據顯示，於體外以人體密封循環胎盤轉移模式收集的結果發現胎兒體內循環之 certolizumab pegol 濃度低於或接近最低定量極限濃度。

臨床考量

相關母體及/胚胎/胎兒疾病風險

發表的數據顯示，罹患類風溼性關節炎、僵直性脊椎炎或克隆氏症女性之不良懷孕結果風險與母體疾病活性有關，且活動性疾病增加不良懷孕結果之風險，包括胎兒流失、早產(妊娠 37 週前)、出生體重較輕(<2500 g)以及出生時胎兒小於胎齡。

胎兒/新生兒不良反應

懷孕期間授予 TNF 拮抗劑可能影響新生兒的正常免疫反應，目前並不清楚曾於子宮內接觸藥物之胎兒，出現低於定量極限或低藥物濃度之臨床意義，曾對於子宮內接觸 CIMZIA 之嬰兒授予活性或滅毒活性疫苗所造成理論上的風險，應與疫苗接種效益一同進行評估。

哺乳

一項多中心臨床試驗中，有 17 位哺乳女性接受 CIMZIA 治療，觀察到幾乎無或微量 certolizumab pegol 自血漿轉移至母乳內。任何時間點於母乳內測得之最高濃度為<1%成人接受維持治療劑量之平均預期血漿濃度。

自生產完至少 6 周且已連續接受至少 3 劑 CIMZIA、第 200 mg 每 2 週一次、或 400 mg 每 4 週一次劑量之女性母乳內取得檢體，注射前(採樣期第 0 天，CIMZIA 給藥日)然後第 2、4、6、8、10、12 及 14 天(CIMZIA 200 mg 每 2 週給藥一次；注射前)，以及第 28 天和第 28 天附近(CIMZIA 400 mg 每 4 週給藥一次；注射前)。137 份母乳檢體中，77 份(56%)之 certolizumab pegol 濃度為低於定量極限(<0.032 微克/毫升)，certolizumab pegol 濃度介於低於定量極限至最高 0.0758 微克/毫升之間。

中位数预估平均每日嬰兒劑量(ADiD)，代表投藥期間嬰兒每日可能攝取之平均 certolizumab pegol 量为 0.0035 毫克/公斤/天(介於：0－0.0104 毫克/公斤/天)。以 ADiD 計算一般 24 小時內進入嬰兒體內之母體 CIMZIA 劑量比例，又稱為相對嬰兒劑量(RiD)；RiD 值介於 0.04%至 0.30%之間(< 10% 視為可能不會造成臨床疑慮)。已發表數據顯示，哺乳嬰兒之全身接觸量應偏低，因為 certolizumab pegol 為蛋白質，口服給藥後會於腸胃道內分解，因此預期絕對生體可用率極低。

從安全性觀點來看，試驗中有 17 位嬰兒發生與同年齡層一般嬰兒族群類似之臨床事件。

另一項試驗中，於 9 位嬰兒出生 4 週後收集血漿 certolizumab pegol 濃度，這些嬰兒曾接受使用 CIMZIA 母親之全母乳與非全母乳哺乳，所有嬰兒血漿檢測測得之 certolizumab pegol 濃度均低於定量極限。

哺乳時可使用 CIMZIA。

生育力

公大鼠的試驗發現會降低精子活動力指數，且有降低精子數的傾向，但對生育能力並無顯著影響。

評估 certolizumab pegol 對精子品質參數 (精液量、精子數與濃度、前進活動力、整體活動百分比、存活性與型態)影響的臨床試驗中，20 名健康男性受試者隨機分配接受單劑皮下注射 400 毫克 certolizumab pegol 或安慰劑。14 週的追蹤期間，未發現 certolizumab pegol 治療組與安慰劑組對於精子品質參數的影響。

4.7 對駕駛與操作機械能力的影響

Cmizia 可能對駕駛與操作機械能力有些微的影響。可能在使用 Cimzia 後出現頭暈(包括暈眩、視力障礙與疲勞)。

4.8 不良反應

類風濕性關節炎

曾以 4,049 位類風濕性關節炎患者，使用 Cimzia 進行對照與開放標記的試驗，時間最長達 92 個月。

安慰劑對照試驗中，Cimzia 組患者接觸藥物的時間約比安慰劑組長 4 倍。用藥時間的差異主要來自安慰劑組提前退出試驗的比例較高。此外，試驗 RA-I 與 RA-II 規定第 16 週無反應者需強制退出試驗，退出者主要來自安慰劑組。

對照試驗中，因不良事件停藥的患者比例，Cimzia 組為 4.4%，安慰劑組為 2.7%。

系統器官分類中，最常見的不良反應為感染與侵染，Cimzia 組有 14.4%，安慰劑組有 8.0%；全身性異常與給藥部位情形，Cimzia 組有 8.8%，安慰劑組有 7.4%；皮膚與皮下組織異常，Cimzia 組有 7.0%，安慰劑組有 2.4%。

僵直性脊椎關節炎

一項針對 325 名活動性軸心性脊椎關節炎患者(多數患者為僵直性脊椎炎)使用 Cimzia 並與安慰劑對照時間長達 4 年的臨床試驗(AS001)，其中包含 24 周以安慰劑對照期、繼之 24 周的劑量盲性期和 156 周的開放式治療期。僵直性脊椎關節炎患者接受 Cimzia 治療时的安全性概況與類風濕性關節炎患者以及 Cimzia 之前經驗中的安全性概況相似。

乾癬性關節炎

一項針對 409 名乾癬性關節炎患者，使用 Cimzia 並與安慰劑對照，時間為期 4 年的臨床試驗(PsA001)，其中包括 24 周的安慰劑對照期，接著為 24 周的劑量盲性期以及 168 周的開放性治療期。乾癬性關節炎患者接受 Cimzia 治療时的安全性概況與類風濕性關節炎患者以及 Cimzia 之前經驗中的安全性概況相似。

乾癬

曾對 1112 位乾癬患者，使用 Cimzia 進行對照與開放標記，時間長達 18 個月的臨床試驗。每 2 週 Cimzia 400 mg 與每 2 週 Cimzia 200 mg 的安全性概況大致相同。

在 16 週對照臨床研究期間，Cimzia 組發生嚴重不良事件的患者比例為 3.5%，安慰劑組為 3.7%。對照試驗中，因不良事件停藥的患者比例，Cimzia 治療組患者為 1.5%，安慰劑組為 1.4%。系統器官分類中，最常見的不良反應為感染與侵染，Cimzia 組為 6.1%，安慰劑組為 7%；全身性異常與給藥部位情形，Cimzia 組為 4.1%，安慰劑組為 2.3%；皮膚與皮下組織異常，Cimzia 組為 3.5%，安慰劑組為 2.8%。

不良反應列表

根據初期安慰劑對照臨床研究的經驗以及上市後通報的不良反應列出了下表
1 為依發生頻率以及系統器官分類，這些不良反應至少可能與 Cimzia 有關。依照以下規則來分類發生頻率：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100 至< 1/10)；不常見(≥ 1/1000 至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000 至< 1/1000)；極罕見(< 1/10,000)，未知(無法根據現有資料加以估算)。在各個頻率分組中，不良反應的排列順序依嚴重程度遞減。

表 1：臨床試驗與上市後之藥物不良反應

系統器官分類	通報率	藥物不良反應
感染與侵染	常見	細菌感染 (包括膿瘍)、病毒感染 (包括皰疹、乳突病毒、流感)
	不常見	敗血症 (包括多重器官衰竭、敗血性休克)、結核病(包括粟粒性、散播性與肺外結核)、真菌感染 (包括伺機性感染)
良性、惡性與非特定之腫瘤 (包括囊腫與息肉)	不常見	血液與淋巴系統惡性疾病 (包括淋巴瘤與白血病)、固體器官腫瘤、非黑色素性皮膚癌、癌前病灶 (包括口腔白斑與黑色素細胞痣)、良性腫瘤與囊腫 (包括皮膚乳突瘤)
	罕見	胃腸道腫瘤、黑色素瘤
	未知	默克細胞癌 (Merkel cell carcinoma)*
血液與淋巴系統異常	常見	嗜伊紅性球異常、白血球過低 (包括嗜中性球過低、淋巴球過低)
	不常見	貧血、淋巴結腫大、血小板過低、血小板增多
	罕見	全血球過低、脾腫大、紅血球增加、白血球型態異常
免疫系統異常	不常見	血管炎、紅斑性狼瘡、藥物過敏 (包含全身過敏性休克)、過敏性疾病、自體抗體陽性
	罕見	血管神經水腫、結節病(sarcoidosis)、血清病、脂膜炎(包括結節性紅斑)
內分泌異常	罕見	甲狀腺異常
代謝與營養異常	不常見	電解質不平衡、血脂異常、食慾異常、體重改變
	罕見	血鐵質沉著
精神異常	不常見	焦慮與情緒異常 (包括相關症狀)
	罕見	試圖自殺、譫妄、心智障礙
神經系統異常	常見	頭痛 (包括偏頭痛)、感覺異常
	不常見	週邊神經病變、暈眩、震顫
	罕見	癲癇、顫神經發炎、協調與平衡不良
	未知	多發性硬化*、格林-巴利症候群 (Guillain- Barré syndrome)*
眼部異常	不常見	視覺異常 (包括視力減退)、眼部與眼瞼發炎、淚腺系統異常
耳部與迷路異常	不常見	耳鳴、眩暈
心臟異常	不常見	心肌病變 (包括心衰竭)、冠狀動脈缺血性疾病、心律不整 (包括心房纖維顫動)、心悸
	罕見	心包膜炎、房室阻斷
血管異常	常見	高血壓
	不常見	出血或流血 (任何部位)、過度凝集 (包括血栓性靜脈炎、肺栓塞)、昏厥、水腫 (包括週邊、臉部)、瘀斑 (包括血腫、出血點)
	罕見	腦血管事件、動脈硬化、雷諾氏徵候群(Raynaud's phenomenon)、網狀青斑、微血管擴張
呼吸道、胸腔與縱膈異常	不常見	氣喘與相關症狀、肋膜積液與症狀、呼吸道阻塞與發炎、咳嗽
	罕見	間質性肺炎、肺炎
胃腸道異常	常見	噁心
	不常見	腹水、胃腸道潰瘍與穿孔、胃腸道發炎 (任何部位)、胃炎、消化不良、腹脹、口咽乾燥
	罕見	吞嚥疼痛、運動過度
肝膽異常	常見	肝炎 (包括肝臟酵素升高)
	不常見	肝病變 (包括硬化)、膽汁鬱積、血膽紅素升高

系統器官分類	通報率	藥物不良反應
	罕見	膽結石
皮膚與皮下組織異常	常見	皮疹
	不常見	禿髮、乾癬 (包括掌蹠膿皰性乾癬) 與相關問題之新發生或惡化、皮膚炎與溼疹、汗腺異常、皮膚潰瘍、光敏感、挂瘡、皮膚變色、皮膚乾燥、指甲與甲床異常
	罕見	脫皮與皮膚脫屑、水泡、髮質異常、史蒂芬-強生症候群*、多形性紅斑*
肌肉骨骼、結締組織與骨骼異常	不常見	肌肉異常、血液肌酸酐磷酸激酶升高
腎臟與泌尿系統異常	不常見	腎功能不良、血尿、膀胱與尿道炎狀
	罕見	腎臟病變 (包括腎炎)
生殖系統與乳房異常	不常見	經期與子宮出血異常 (包括無月經)、乳房異常
	罕見	性功能障礙
全身性異常與給藥部位情形	常見	發熱、疼痛 (任何部位)、無力、搔癢 (任何部位)、注射部位反應
	不常見	發冷、類流感疾病、溫度感受性改變、夜間盜汗、潮紅
	罕見	瘻管 (任何部位)
檢查發現	不常見	血液鹼性磷酸酶升高、凝血時間延長
	罕見	血液尿酸升高
傷害、中毒與程序性併發症	不常見	皮膚損傷、癒合不良

*與 TNF 拮抗劑類藥物有關的反應，於 Cimzia 的發生率未知。

以下為 Cimzia 用於其他適應症時曾發現的其他不常見藥物不良反應：

胃腸道狹窄與阻塞、整體身體健康惡化、自發性流產與無精症。

感染

類風濕性關節炎之安慰劑對照臨床試驗中，感染新案例的發生率，Cimzia 組整體為 1.03 例每患者-年 (per patient-year)，安慰劑組為 0.92 例每患者-年。感染主要為上呼吸道感染、泌尿道感染與下呼吸道感染和皰疹病毒感染 (參閱第 4.3 與 4.4 節)。

安慰劑對照的臨床試驗中，Cimzia 組新發生嚴重感染的比例高於安慰劑組，分別為 0.07 例每患者-年與 0.02 例每患者-年。發生率最高的嚴重感染包括肺炎、結核感染。嚴重感染也包括侵入性伺機感染 (如，肺囊蟲症、真菌食道炎、土壤絲菌病與瀰漫性帶狀皰疹)。沒有證據顯示感染風險會隨著持續接觸藥物時間而升高 (參閱第 4.4 節)。

乾癬之安慰劑對照臨床試驗中，感染新案例的發生率，Cimzia 治療組整體為 1.37 例病人-年，安慰劑組為 1.59 例病人-年。感染主要為上呼吸道感染與病毒感染 (包括皰疹病毒感染)。Cimzia 治療組患者的嚴重感染發生率為 0.02 例病人-年，安慰劑組未有嚴重感染通報。沒有證據顯示感染風險會隨著續用藥而升高。

心衰竭

在安慰劑對照及開放性類風濕性關節炎臨床試驗中，接受 Cimzia 治療的患者有心衰竭新出現或惡化之個案通報。這些個案的情況大多為輕度至中度且在治療的第一年內發生(參閱第 4.4 節)

惡性疾病與淋巴瘤增生性疾病

Cimzia RA 臨床試驗中共計治療 4,049 名患者，相當於 9,277 患者-年，共發生 121 起惡性疾病 (不計皮膚非黑色素瘤)，其中 5 例為淋巴瘤。Cimzia 類風濕性關節炎臨床試驗中，淋巴瘤發生率為 0.05 例每 100 患者-年，黑色素瘤發生率為 0.08 例每 100 患者-年 (參閱第 4.4 節)。另於乾癬性關節炎的第三期臨床試驗中觀察到一件淋巴瘤病例。

Cimzia 乾癬的臨床試驗中共計 1112 名患者接受治療，相當於 1481 病人-年，共發生 9 例惡性疾病 (不計非黑色素瘤皮膚癌)，其中 1 例為淋巴瘤。

自體免疫性

軀紐試驗中，基準點 ANA 陰性的受試者中，使用 Cimzia 後有 16.7% 受試者的 ANA 效價達陽性，安慰劑組則為 12.0%。基準點 anti-dsDNA 抗體陰性的受試者中，使用 Cimzia 後有 2.2% anti-dsDNA 抗體效價達陽性，安慰劑組則為 1.0%。

類風濕性關節炎的安慰劑對照試驗，與開放性追蹤臨床試驗中，曾有不常見的類狼瘡症候群報告。也有其他免疫媒介疾病的早期報告，但與 Cimzia 的因果關係未知。長期使用 Cimzia 與發生自體免疫疾病間的相关性仍未知。

注射部位反應

安慰劑對照的類風濕性關節炎臨床試驗中，Cimzia 組有 5.8% 發生注射部位反應，如紅斑、搔癢、血腫、疼痛、腫脹與瘀血，安慰劑組的發生率則為 4.8%。Cimzia 組有 1.5% 發生注射部位疼痛，但並未導致任何受試者退出試驗。

4.9 用藥過量

尚未確立 certolizumab pegol 的最高耐受劑量。使用劑量最高達皮下注射 800 毫克 或靜脈注射 20 毫克/公斤 時，並未發生嚴重不良反應。如用藥過量時，建議密切監測患者是否發生任何不良反應或事件，並立即採取適當的症狀治療。

5 藥特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類

免疫抑制劑、腫瘤壞死因子 *α* (TNF*α*) 抑制劑，ATC 編碼：L04AB05

作用機轉

Certolizumab pegol 對人類 TNF*α* 具高度親和力，結合常數 KD 為 90pM。TNF*α* 是發炎過程中重要的發炎細胞激素。Certolizumab pegol 可選擇性的中和 TNF-*α* (體外 L929 鼠纖維瘤細胞毒性分析中，抑制人類 TNF*α* 的 IC₅₀ 為 4 ng/ml)，但不會中和淋巴毒素 *α* (TNFβ)。Certolizumab pegol 與大鼠和人的 TNF 交叉反應很低，因此生物體內的療效評估使用以人類 TNF*α* 為生活活性分子的動物模型進行。

研究發現，certolizumab pegol 中和細胞膜相關之可溶性人類 TNF*α* 的作用具劑量效應。於單核球的培養基中加入 certolizumab pegol，會抑制 LPS-誘發人類單核球生成之 TNF*α* 與 IL-1β，抑制作用與劑量有關。

Certolizumab pegol 不含可結晶 (Fc) 區域的片段，此片段通常會出現在完整的抗體中，因此在生物體外研究中不會固定補體，也不會引起抗體相關的細胞媒介細胞毒性。以來自人體週邊血液的血球細胞進行體外研究時，不會引起單核球、淋巴球或嗜中性球的細胞凋亡，也不會使嗜中性球去顆粒化。

藥物效力學

與 TNF*α* 有關的生物活性包括正調控細胞附著分子與驅化素、正調控主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC) 第 I 類與第 II 類分子，以及直接活化白血球作用。TNF*α* 可刺激下游發炎媒介物質的生成，包括介白素-1、前列腺素、血小板活化因子與一氧化氮。

TNF*α* 的表現量，可作為類風濕性關節炎病理的指標，Cimzia 與 TNF*α* 結合進而扮演抑制發炎的關鍵調節性角色。在類風濕性關節炎患者的滑液中會發現到 TNF*α* 數值升高，並且在關節破壞上扮演重要角色，是該疾病的指標。

5.2 藥物動力學特性

Certolizumab pegol 的血漿濃度大致與劑量成正比。在類風濕性關節炎患者觀察到的藥物動力學與健康受試者一致。

吸收

皮下給藥後，certolizumab pegol 約於注射後 54 至 171 小時間達到最高血中濃度。與靜脈注射相比，可得皮下注射 certolizumab pegol 之生體可用率 (F) 約為 80% (介於 76% 至 88%)。

分佈

根據類風濕性關節炎患者進行的族群藥物動力學分析，穩定態分佈體積 (Vss) 估計約為 6 至 8 公升，在乾癬患者族群藥物動力學分析，則為 4.71 公升。

生體轉換與排除

胚胎經 PEGylation 與 PEG 聚合物共價結合之後，可經由許多機轉延緩此複合物由血漿中排除，機轉包括降低腎臟廓清率、降低蛋白質水解、降低免疫原性。因此，certolizumab pegol 為 Fab' 片段抗體與 PEG 共軛結合形成，可延長 Fab' 的最終藥排除半衰期，達到與完整抗體產品相近的程度。進行測試的所有劑量，最終排除相的半衰期 (t1/2) 均約為 14 天。健康受試者靜脈注射後的廓清率介於 9.21ml/h 至 14.38ml/h 之間。類風濕性關節炎族群藥物動力學分析中，皮下給藥後的廓清率估計約 為 21.0 ml/h，受試者間的差異為 30.8% (%CV)，不同情況下的差異為 22.0%。出現針對

certolizumab pegol 的抗體會使廓清率增加為大約三倍。相較於 70 公斤者，體重 40 公斤之廓清率降低 29%，體重 120 公斤提高 38%。

Fab' 片段為一蛋白質化合物，會被蛋白質降解為肽狀及胺基酸。成份中的 PEG 去共軛後，會快速由血漿中排除，由腎臟排除的比例未知。乾癬患者皮下給藥後的廓清率則為 14.0 ml/h，受試者間的差異為 22.2% (%CV)。

PK 線性

Certolizumab pegol 之血漿濃度大致與劑量成比例。

特殊族群

腎功能不全

目前尚未進行針對腎功能不全者的臨床試驗，以評估其對 certolizumab pegol 的藥物動力學或 PEG 部分的影響。然而，輕度腎功能不全患者的族群族群藥物動力學分析顯示，對肌酸酐廓清率沒有影響。目前沒有足夠的資料足以對中度及重度腎功能不全患者提出劑量建議。Certolizumab pegol 其 PEG 部分的藥物動力學預期會與腎功能的狀態有關，但是未曾對腎功能不全的患者進行評估。

肝功能不全

目前尚未進行針對肝功能不全的臨床試驗，以評估其對 certolizumab pegol 的藥物動力學的影響。

老年族群(≥ 65 歲)

並未特別針對老年人進行臨床試驗。但針對類風濕性關節炎進行的族群藥物動力學分析中，有 78 位受試者 (佔族群 13.2%) 年齡為 65 歲以上，最年長者為 83 歲，並未發現年齡會造成影響。對成人乾癬患者進行的族群藥物動力學分析，未發現年齡會造成影響。

性別

性別對於 certolizumab pegol 的藥物動力學沒有影響。由於廓清率會隨著體重降低而下降，因此女性的 certolizumab pegol 全身暴露量會略高。

藥物動力學/藥物效力學關係

以第二期與第三期對風濕性關節炎患者的臨床試驗資料，進行族群藥物動力學/藥效學分析，發現一個給藥間隔中的 certolizumab pegol 平均血漿濃度 (Cavg)與療效 (ACR 20)之間具相關性。一般來說，能產生 ACR 20 反應之最大機率二分之一 (EC50)的 Cavg 為 17 µg/ml (95% CI：10 23 µg/ml)。

同樣的，根據乾癬患者的第 III 期臨床試驗數據顯示，certolizumab pegol 血漿濃度與 EC90 等於 11.1 µg/ml 與 PASI 的 EC90 之間具有族群暴露量-反應相關性。

臨床前安全性資料=臨床前的樞紐性安全試驗以食蟹猴(cynomolgus monokey)執行。以高於人體使用劑量在大鼠與食蟹猴觀察到有數種

器官(淋巴結、注射部位、脾臟、腎上腺、子宮、子宮頸、腦部脈絡叢，以及脈絡叢的上皮細胞) 發生組織學病變，主要是在巨噬細胞出現細胞空泡化。這些現象很有可能來自細胞攝取了藥物中的 PEG。經過 13 至 26 週的恢復期後，這些現象中有部分可逆。某些試驗發現 APTT 與 PT 延長，但受試動物並未因此發生異常出血事件。針對人類空泡化巨噬細胞的體外功能性研究指出，所測試的功能皆全數維持。使用 PEG 對大鼠試驗，>90%在單次給藥後的 3 個月內排除，其主要之排泄途徑為尿液。

由於 Certolizumab pegol 與小鼠和大鼠的 TNF*α* 不具交叉反應，因此對於大鼠母體、生殖能力、致畸胎與產前與產後對於胎兒影響之相關試驗以鼠類的 certolizumab pegol 來拮抗鼠類 TNF*α* pegylated Fab 片段 (cTN3 PF) 進行，未觀察到顯著不良反應。在雄性大鼠有觀察到精子活動力與數量有下降或減少之情形。

分佈試驗證實，cTN3 PF 經胎盤和乳汁轉移到胎兒和新生兒血液循環的量是可忽略的。從體外的人類閉鎖循環環胎盤轉移模式報告顯示轉移到胎兒部分的量偏低或可以忽略(參閱 4.6 節)。未曾進行長期動物試驗評估 Cimzia 的致癌性。Ames 試驗、人類週邊血液淋巴球染色體變異試驗、小鼠骨髓微核分析中，均未發現 certolizumab pegol 具有基因毒性。

6 臨床試驗

類風濕性關節炎

RA-I、RA-II、RA-III、RA-IV 試驗：

曾以 4 個隨機分配的安慰劑對照雙盲試驗 (RA-I、RA-II、RA-III 與 RA-IV) 評估 Cimzia 的療效與安全性，對象為 18 歲以上，依美國風濕學會 (ACR) 條件診斷為中至重度活動性類風濕性關節炎的患者。患者有 9 個以上關節腫脹觸痛，於基準點前罹患活動性 RA 已至少 6 個月。試驗 RA-I、RA-II 與 RA-III 皮下注射 Cimzia，併用每週至少 10 毫克 穩定劑量之 MTX。試驗 RA-IV 使用 Cimzia 作為單一療法。

試驗 RA-I 與試驗 RA-II 評估的受試者，在開始使用試驗藥物前已經使用 MTX 至少 6 個月，但對單獨使用 MTX 的反應不完全。第 0、2、4 週時，患者使用起始劑量 400 毫克 (用藥之兩組均使用此劑量) 或安慰劑，之後隔週使用 200 毫克 Cimzia、400 毫克 Cimzia 或安慰劑並併用 MTX，試驗 RA-I 治療 52 週，試驗 RA-II 治療 24 週。於第 24 週以 ACR20 評估患者的病徵、症狀與結構性傷害 (RA-I 與 RA-II，第 52 週以改良整體復舊指數 (modified Total Sharp Score, mTSS) 進行評估 (RA-II)。RA-I 與 RA-II 的開放標記延伸追蹤試驗分別納入 846 與 567 位患者，均隔週注射 400 毫克 Cimzia。

試驗 RA-III 評估 247 位患者，受試者於進入試驗前接受 MTX 治療至少 6 個月，仍舊有活動性疾病。患者不先使用起始劑量，直接每 4 週注射 400 毫克 Cimzia，持續 24 週。於第 24 週使用 ACR20 評估 RA 的病徵與症狀。

試驗 RA-IV (單一療法) 評估 220 位患者，受試者於使用 Cimzia 前使用過至少一種 DMARD 治療失敗。患者每 4 週注射一次 Cimzia 400 毫克 或安慰劑，持續 24 週。於第 24 週使用 ACR20 評估 RA 的病徵與症狀。

臨床反應

表 2 為試驗 RA-I 與 RA-IV 中，Cimzia 組患者達到 ACR20、ACR 50 與 ACR 70 反應的百分比。相較於安慰劑組，Cimzia 組患者在第 6 個月時達到 ACR20、ACR 50 與 ACR 70 反應的比例顯著較高。試驗 RA-II (受試者 619 人) 的結果與試驗 RA-I 的第 24 週結果相近。試驗 RA-III (受試者 247 人) 的結果與試驗 RA-IV 相近。為期一年的試驗 RA-I 中，Cimzia 組患者有 13% 達成重大臨床反應，其定義為連續 6 個月達到 ACR 70 反應，而安慰劑組中只有 1% 達到。

表 2：試驗 RA-I 與試驗 RA-IV 之 ACR 反應 (患者百分比)

	試驗 RA-I 併用 Methotrexate (第 24 週與第 52 週)			試驗 RA-IV 單一療法 (第 24 週)		
ACR 反應	安慰劑 + MTX N=199	Cimzia ^(a) 200 毫 克 + MTX 兩週一次 N=393	Cimzia ^(a) 200 毫 克 + MTX – 安慰劑 + MTX (95% CI) ^(d)	安慰劑 N=109	Cimzia ^(b) 400 毫克 四週一次 N=111	Cimzia ^(b) 400 毫 克 – 安慰劑 (95% CI) ^(d)
ACR20 第 24 週	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
第 52 週	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR50 第 24 週	8%	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
第 52 週	8%	38%**	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR70 第 24 週	3%	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%*	6% (1%, 10%)
第 52 週	4%	21%**	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
重大臨床反應 ^(c)	1%	13%**	12% (8%, 15%)			

^(a) Cimzia 每 2 週一次，於第 0、2、4 週時先給予起始劑量 400 毫克。

^(b) Cimzia 每 4 週一次，不先給予起始劑量。

^(c) 重大臨床反應定義為連續 6 個月達到 ACR 70 反應。

第 16 週及第 48 週的臨床反應

CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗的主要結果列於表 8。

表 8：CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗第 16 週及第 48 週的臨床反應

	第 16 週			第 48 週	
CIMPASI-1					
	安慰劑 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 清除或幾乎清除 ^{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					
	安慰劑 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 清除或幾乎清除 ^{b)}	2.0%	66.8%*	71.6%*	72.6%	66.6%
PASI 75	11.6%	81.4%*	82.6%*	78.7%	81.3%
PASI 90	4.5%	52.6%*	55.4%*	59.6%	62.0%

^{a)}Cimzia 200 mg 每 2 週投藥一次，於第 0、2 及 4 週時先給予起始劑量 Cimzia 400 mg。

^{b)}PGA 5 類別量表。「清除」(0)或「幾乎清除」(1)的成功治療結果包含無乾癬徵兆或病灶外觀呈正常至粉紅色、斑塊未增厚，且無或幾乎無局部脫屑。

*Cimzia 相較於安慰劑：p < 0.0001。

以邏輯回歸模型預估 PASI 與 PGA 反應率與 p 值，缺漏數據依照 MCMC 法採用多重插補法。離開或退出試驗(根據未達到 PASI 50 反應結果)的受試者，於第 48 週時以無反應者身分接受治療。

試驗結果來自於隨機分配組合。

CIMPACT 試驗的主要結果列於表 9。

表 9：CIMPACT 試驗第 12 週及第 16 週的臨床反應

	第 12 週				第 16 週		
	安慰劑 N = 57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N = 165	Cimzia 400 mg Q2W N = 167	Etanercept 50 mg BiW N = 170	安慰劑 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 清除 或幾乎清 除 ^{b)}	1.9%	39.8%**	50.3%*	39.2%	3.4%	48.3%*	58.4%*

^{a)}Cimzia 200 mg 每 2 週投藥一次，於第 0、2 及 4 週時先給予起始劑量 Cimzia 400 mg。

^{b)}PGA 5 類別量表。「清除」(0)或「幾乎清除」(1)的成功治療結果包含無乾癬徵兆或病灶外觀呈正常至粉紅色、斑塊未增厚，且無或幾乎無局部脫屑。

*Cimzia 相較於安慰劑：p < 0.0001。

[§] Cimzia 200 mg 每 2 週一次與 etanercept 50 mg 每週 2 次進行比較，證實具非劣效性(etanercept 與 Cimzia 200 mg 每 2 週一次的差異為 8.0%，95% CI -2.9, 18.9，根據預定義之 10%非劣效性範圍)。

^{§§} Cimzia 400 mg 每 2 週一次與 etanercept 50 mg 每週 2 次進行比較，證實具優效性(p < 0.05)

** Cimzia 相較於安慰劑 p < 0.001。根據邏輯回歸模型預估之反應率及 p 值。

缺漏數據依照 MCMC 法採用多重插補法。試驗結果來自於隨機分配組合。

在所有 3 項試驗中，Cimzia 的 PASI 75 反應率於第 4 週開始顯著優於安慰劑。

Cimzia 的兩種劑量療效均優於安慰劑，無論年齡、性別、體重、BMI、乾癬疾病患病時間、過去的全身性療法治療以及過去的生物製劑治療。

反應的持續

一項 CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 整合性分析中，第 16 週對 PASI 75 出現反應且接受 Cimzia 400 mg 每 2 週一次或 Cimzia 200 mg 每 2 週一次的患者中，第 48 週的反應持續率分別為 98.0%與 87.5%。第 16 週時 PGA 清除或幾乎清除，且接受 Cimzia 400 mg 每 2 週一次或 Cimzia 200 mg 每 2 週一次的患者中，第 48 週的反應持續率分別為 85.9%與 84.3%。這些反應率以邏輯回歸模型估算，缺漏數據採用多重插補法(MCMC 法)。

CIMPACT 試驗中，於第 16 週達到 PASI 75 反應且接受 Cimzia 400 mg 每 2 週一次，並重新隨機分配接受 Cimzia 400 mg 每 2 週一次、Cimzia 200 mg 每 2 週一次或安慰劑的患者中，Cimzia 組於第 48 週達到 PASI 75 反應者的比例高於安慰劑組(分別為 98.0%、80.0%以及 36.0%)。於第 16 週達到 PASI75 反應且接受 Cimzia 200 mg 每 2 週一次，並重新隨機分配接受 Cimzia 400 mg 每 4 週一次、Cimzia mg 每 2 週一次或安慰劑的患者中，Cimzia 組於第 48 週達到 PASI 75 反應者的比例亦高於安慰劑組(分別為 88.6%、79.5%以及 45.5%)。缺漏數據採用無反應者插補法。

生活品質/患者通報結果

DLQI (皮膚科生活品質指數)，相較於安慰劑，於第 16 週出現自基期之統計顯著性改善(CIMPASI-1 與 CIMPASI-2)。第 16 週時，DLQI 自基期的平均下降(改善)程度，相較於安慰劑介於-2.9 至-3.3， Cimzia 200 mg 為每 2 週一次介於-8.9 至-11.1、Cimzia 400 mg 每 2 週一次介於-9.6 至-10.0 mg。

此外，第 16 週時接受 Cimzia 治療達到 DLQI 分數等於 0 或 1 的患者比例較高(Cimzia 400 mg 每 2 週一次分別為 45.5%與 50.6%；Cimzia 200 mg 每 2 週一次分別為 47.4%與 46.2%，相較於安慰劑分別為 5.9%與 8.2%)。

Cimzia 治療患者於醫院焦慮與憂鬱量表(HADS)-D 通報的改善程度優於安慰劑。

所有上述治療結果的改善效果均維持至第 48 週。

免疫原性

類風濕性關節炎

在有類風濕性關節炎病人進行的安慰劑對照試驗中，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的患者整體百分比為 9.6%。抗體陽性患者中，約三分之一患者的抗體在活體外具有中和活性。併用免疫抑制劑(MTX)的患者，抗體發生率低於基期時未使用免疫抑制劑的患者。形成抗體會降低血漿中的藥物濃度，因此對於有些患者的療效會降低。

2 項長期(暴露時間最長 5 年)的開放性試驗中，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的患者整體百分比為 13% (整體患者中有 8.4%出現暫時性抗體形成，另外有 4.7%持續性形成抗 Cimzia 抗體)。抗體陽性且血漿中藥物濃度持續性降低的患者整體百分比經估算為 9.1%。相似的情形也發生在有安慰劑對照的試驗中，抗體陽性會使部分患者的療效降低。以第三期試驗資料為基礎的藥物效力學模型預測在沒有併用 MTX 的治療之下，接受建議劑量療法(起始劑量之後每 2 週接受 200 mg) 6 個月內，約 15%的患者會產生抗體。這個數字會隨著 MTX 併用治療的劑量增加而下降。這些資料與觀察到的資料相當符合。

僵直性脊椎關節炎

在有安慰劑對照的第三期試驗(AS-001)中，最多至第 24 週至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的患者整體百分比為 4.4%。形成抗體會降低血漿中的藥物濃度。

整個試驗過程中(時間最長為 192 週)，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的患者整體百分比為 9.6%(整體患者中有 4.8%出現暫時性抗體形成，另外有 4.8%持續性形成抗 Cimzia 抗體)。抗體陽性且血漿中藥物濃度持續性降低的患者整體百分比經估算為 6.8%。

乾癬性關節炎

在有安慰劑對照之第三期試驗的乾癬性關節炎患者(PsA001)中，最多至第 24 週至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的患者整體百分比為 11.7%。形成抗體會降低血漿中的藥物濃度。

整個試驗過程中(時間最長為 4 年)，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的患者整體百分比為 17.3% (整體患者中有 8.7%出現暫時性抗體形成，另外有 8.7%持續性形成抗 Cimzia 抗體)。抗體陽性且血漿中藥物濃度持續性降低的患者整體百分比經估算為 11.5%。

乾癬

在第 III 期安慰劑與活性對照試驗中，於第 48 週治療期間至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體陽性的患者百分比，分別為 Cimzia 400 mg 每 2 週一次 8.3% (22/265)以及 Cimzia 200 mg 每 2 週一次 19.2% (54/281)。CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗中，有 60 位患者為抗體陽性，其中 27 位可接受中和抗體評估且檢測結果為陽性。抗體陽性會降低血漿中的藥物濃度，並且會使部分患者的療效降低。

針對所有適應症

抗 certolizumab pegol 抗體陽性病人的比例是根據 ELISA 試驗的結果，數據是否正確取決於這個試驗的敏感度與專一度。抗體(包含中和抗體)陽性的發生率取決於很多因素，包括試驗的敏感度與專一度、試驗方法學、檢體處理方法、採集檢體的時間、併用藥物及病人本身的病況。因此，將抗 certolizumab pegol 抗體的發生率與其它產品做比較可能會引發誤解。

7 藥劑特性

7.1 賦型劑

醋酸鈉，每支針筒中約有 1.36 毫克。

氯化鈉，每支針筒中約有 7.31 毫克。

注射用水。

7.2 不相容性

未曾進行過相容性試驗，本產品不得與其他藥品混合使用。

7.3 貯期期

24 個月。

7.4 儲存特殊注意事項

儲存於 2°C–8°C (冷藏)

不可冷凍。

預充填針筒應保存於外紙盒中以避光。

配製後儲存條件請參閱第 4.2 節。

7.5 容器特性，及使用、給藥或植入之特殊設備

藥品預充填於有活塞擋片 (溴丁基橡膠) 之針筒 (第一類玻璃) 中，每毫升含有 200 毫克 certolizumab pegol，附兩片酒精棉片。針頭蓋內層成分是苯乙烯丁二烯橡膠，含有 7%的天然乳膠衍生物 epoxyprene (參閱第 4.4 節)。

每盒 2 支，每大盒 6 支 (3 支裝 2 盒)。

並非所有包裝規格均會上市。

8 文件修訂日期

2018 年 07 月; g2018-124: 2018-002+005

國外行銷權所有者: UCB Pharma S.A./ Allée de la Recherche, 60, 1070 Brussels, Belgium

原料藥廠: Lonza Biopharma AG

廠址: Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland

原料藥廠: Sandoz GmbH

廠址: Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria

原料藥廠: UCB Farchim SA

廠址: Zone Industrielle de Planchy, Chemin de Croix Blanche 10, 1630 Bulle, Switzerland

成品製造廠: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

廠址: Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

外盒包裝廠: UCB Pharma SA

廠址: Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L' Alleud, Belgium

藥商: 台灣優時比貿易有限公司

地址: 台北市 10551 松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2