



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cimzia® 200 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 200 mg Certolizumab Pegol in einem ml.

Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNFα), der in *Escherichia coli* exprimiert und mit Polyethylenglycol (PEG) konjugiert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung. Der pH-Wert der Lösung beträgt etwa 4,7.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für:

- die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war.
- In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden.
- die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden.

Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit MTX das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Axiale Spondyloarthritis

Cimzia ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschließlich:

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Erwachsene mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Erwachsene mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT), die ungenügend auf NSAIDs angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen.

Psoriasis-Arthritis

Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war.

In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden.

Für Details zum therapeutischen Effekt, siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte von Fachärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Cimzia zugelassen ist, eingeleitet und überwacht werden. Patienten ist der spezielle Patientenpass auszuhändigen.

Dosierung

Initialdosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Cimzia bei erwachsenen Patienten beträgt 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4. Bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte MTX soweit möglich während der Behandlung mit Cimzia weiter verabreicht werden.

Erhaltungsdosis

Rheumatoide Arthritis

Nach Erhalt der Anfangsdosis beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Cimzia bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis 200 mg alle 2 Wochen. Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosierung von 400 mg alle 4 Wochen erwogen werden. MTX sollte soweit möglich während der Behandlung mit Cimzia weiter verabreicht werden.

Axiale Spondyloarthritis

Nach Erhalt der Anfangsdosis beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Cimzia bei erwachsenen Patienten mit axialer Spondyloarthritis 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen.

Psoriasis-Arthritis

Nach Erhalt der Anfangsdosis beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Cimzia bei erwachsenen Patienten mit Psoriasis-Arthritis 200 mg alle 2 Wochen. Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle 4 Wochen erwogen werden. MTX sollte soweit möglich während der Behandlung mit Cimzia weiter verabreicht werden.

Die vorliegenden Daten lassen für die oben genannten Indikationen vermuten, dass ein klinisches Ansprechen in der Regel innerhalb von 12 Wochen Behandlung erreicht wird. Für Patienten, bei denen die Behandlung innerhalb der ersten 12 Wochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigt, ist die Fortsetzung der Therapie sorgfältig zu überdenken.

Ausgelassene Dosis

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, sollten die nächste Cimzia-Dosis injizieren, sobald sie sich daran erinnern, und dann die weiteren Injektionen wie ursprünglich angewiesen fortsetzen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cimzia bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Auswertung der Populationspharmakokinetik ergab keine altersbedingten Effekte (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Cimzia wurde bei diesen Patientenkollektiven nicht untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Der gesamte Inhalt (1 ml) der Fertigspritze darf nur als subkutane Injektion verabreicht werden. Geeignete Injektionsstellen sind z. B. Oberschenkel oder Abdomen.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten sich die Injektionen mit der Fertigspritze selbst geben, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung erfolgt. Die Fertigspritze mit Nadelschutzsystem sollte nur durch medizinisches Fachpersonal verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie z.B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Grad III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Patienten müssen vor, während und nach der Behandlung mit Cimzia engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen einschließlich Tuberkulose überwacht werden. Da sich die Elimination von Certolizumab Pegol über eine Dauer von bis zu 5 Monaten erstrecken kann, ist die Überwachung über diesen Zeitraum fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen darf eine Behandlung mit Cimzia nicht eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, bei denen während der Cimzia-Therapie eine neue Infektion auftritt, müssen engmaschig überwacht werden. Bei Auftreten einer neuen, schwerwiegenden Infektion ist Cimzia so lange abzusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Die Anwendung



Cimzia® 200 mg Injektionslösung

von Cimzia bei Patienten mit anamnestisch vorhandenen rezidivierenden oder opportunistischen Infektionen oder Grunderkrankungen, die den Patienten anfällig für Infektionen machen könnten, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva, sollten Ärzte sorgfältig abwägen.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis treten aufgrund ihrer Erkrankung und der Begleitmedikation möglicherweise nicht die typischen Infektionssymptome wie z. B. Fieber auf. Deshalb ist der frühe Nachweis jeder Infektion, vor allem bei atypischen klinischen Manifestationen einer schweren Infektion, außerordentlich wichtig, um Verzögerungen bei der Diagnose und Einleitung der Behandlung zu minimieren.

Schwerwiegende Infektionen einschließlich Sepsis und Tuberkulose (einschließlich Miliartuberkulose, disseminierter und extrapulmonaler Tuberkulose) und opportunistische Infektionen (z. B. Histoplasmose, Nokardiose, Kandidamykose) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cimzia gemeldet. Einige dieser Ereignisse verliefen tödlich.

Tuberkulose

Vor Beginn einer Behandlung mit Cimzia müssen alle Patienten auf das Vorliegen einer aktiven oder auch inaktiven (latenten) Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine detaillierte Anamnese mit einer persönlichen Tuberkulose-Krankengeschichte oder möglichen vorherigen Kontakten mit Patienten mit aktiver Tuberkulose und vorheriger und/oder aktueller Begleittherapie mit Immunsuppressiva umfassen. Geeignete Screening-Untersuchungen, z. B. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, sind bei allen Patienten durchzuführen (es gelten möglicherweise nationale Empfehlungen). Empfohlen wird, die Durchführung dieser Tests in den Patientenpass einzutragen. Verordnende Ärzte seien an das Risiko von falsch-negativen Ergebnissen bei Tuberkulinhauttests erinnert, vor allem bei schwerkranken oder immunkompromittierten Patienten.

Liegt die Diagnose einer aktiven Tuberkulose vor oder während der Behandlung vor, darf keine Cimzia-Behandlung eingeleitet werden bzw. muss sie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Verdacht auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Tuberkulose hinzugezogen werden. In allen weiter unten beschriebenen Situationen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Cimzia-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, so muss vor Beginn der Behandlung mit Cimzia entsprechend den nationalen Empfehlungen eine geeignete tuberkulostatische Therapie durchgeführt werden.

Die Durchführung einer tuberkulostatischen Therapie ist vor Beginn einer Cimzia-Therapie auch bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Anamnese zu erwägen, bei denen keine angemessene Behandlung bestätigt werden kann. Dies gilt auch für Patienten, bei denen trotz eines negativen Tests auf latente Tuberkulose er-

hebliche Risikofaktoren für Tuberkulose vorliegen. Wenn der Verdacht einer latenten Tuberkuloseinfektion besteht, sollten vor Beginn der Behandlung mit Cimzia biologische Tuberkulose-Screeningtests erwogen werden, unabhängig von einer BCG-Impfung.

Trotz einer vorhergehenden oder begleitenden Prophylaxe-Behandlung der Tuberkulose sind bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten – einschließlich Cimzia – behandelt wurden, Fälle einer aktiven Tuberkulose aufgetreten. Manche Patienten, die erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt wurden, entwickelten während der Behandlung mit Cimzia wieder eine Tuberkulose.

Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn während oder nach der Behandlung mit Cimzia Anzeichen/Symptome (z. B. persistierender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, niedriges Fieber, Abgeschlagenheit) auftreten, die an eine Tuberkuloseinfektion denken lassen.

Hepatitis B Virus- (HBV-) Reaktivierung

Eine Hepatitis B-Reaktivierung trat bei Patienten auf, die chronische Träger dieses Virus (d. h. Oberflächenantigen-positiv) sind und die mit einem TNF-Blocker, einschließlich Certolizumab Pegol, behandelt wurden. Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang.

Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Cimzia eingeleitet wird. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden, wird empfohlen, einen in der Behandlung der Hepatitis B erfahrenen Arzt zu konsultieren.

Träger des Hepatitis-B-Virus, die eine Behandlung mit Cimzia benötigen, sind während der gesamten Behandlungsdauer und bis mehrere Monate nach Ende der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen. Adäquate Daten über die Behandlung von Patienten, die HBV-Träger sind, mit einem TNF-Blocker zusammen mit einer antiviralen Therapie zur Verhinderung einer HBV-Reaktivierung liegen nicht vor.

Bei Patienten, bei denen es zu einer HBV-Reaktivierung kommt, ist die Therapie mit Cimzia abzusetzen und eine wirksame antivirale Therapie mit angemessener unterstützender Behandlung einzuleiten.

Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen

Die Auswirkung einer Behandlung mit TNF-Antagonisten bei der Entwicklung von Malignomen ist nicht bekannt. Vorsicht ist angebracht, wenn die Behandlung mit TNF-Antagonisten bei Patienten mit Malignomen in der Anamnese erwogen wird oder wenn die Behandlung bei Patienten fortgesetzt werden soll, die Malignome entwickeln.

Nach dem aktuellen Wissensstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämien oder anderen bösartigen Erkrankungen bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

In klinischen Studien mit Cimzia und anderen TNF-Antagonisten wurden bei Patienten, die TNF-Antagonisten erhielten, im Vergleich mit den Kontrollpatienten, die Plaze-

bo erhielten, mehr Fälle von Lymphomen und anderen malignen Erkrankungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Rahmen der Anwendung nach der Zulassung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit länger bestehender, hochaktiver, entzündlicher Erkrankung besteht ein erhöhtes Grundrisiko, ein Lymphom und Leukämie zu entwickeln. Dies erschwert die Risikoeinschätzung.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Anamnese eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung von Patienten fortgesetzt wurde, die unter Cimzia-Therapie ein Malignom entwickelt haben.

Hautkrebs

Melanome und Merkelzell-Karzinome wurden bei Patienten unter Behandlung mit TNF-Antagonisten – einschließlich Certolizumab Pegol – beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Regelmäßige Hautuntersuchungen werden, besonders bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs, empfohlen.

Malignome bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu 22 Jahren), die im Rahmen der Anwendung nach der Zulassung eine Behandlung mit TNF-Antagonisten erhielten (Beginn der Behandlung im Alter ≤ 18 Jahre), wurde von Malignomen, bei einigen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei etwa der Hälfte der Fälle handelte es sich um Lymphome. Die anderen Fälle umfassten eine Reihe verschiedener Malignome, darunter seltene Malignome, die üblicherweise im Zusammenhang mit einer Immunsuppression auftreten. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, kann ein Risiko für die Entwicklung von Malignomen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt wurden, Fälle von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Die Mehrzahl der aufgetretenen Fälle von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen sind bei Heranwachsenden und jungen, männlichen Erwachsenen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa aufgetreten. Fast jeder dieser Patienten erhielt eine Behandlung mit den Immunsuppressiva Azathioprin und/oder 6-Mercaptopurin zusätzlich zu einem TNF-Antagonisten während oder vor der Diagnosestellung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Cimzia behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenalen T-Zell-Lymphoms besteht.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

In einer explorativen klinischen Studie zur Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) wurden mehr Karzinome, vor allem in Lunge oder Kopf und Hals, bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten



beobachtet. Hier lag in allen Fällen starkes Rauchen in der Anamnese vor. Daher ist bei der Anwendung eines TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten und auch bei Patienten mit erhöhtem Malignomrisiko aufgrund starken Rauchens Vorsicht geboten.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Bei mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz ist Cimzia kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz und erhöhte Sterblichkeit aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz beobachtet. Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Cimzia-Behandlung wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet. Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Grad I/II) ist Cimzia mit Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten, bei denen neue Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten oder wenn sich solche Symptome verschlimmern, muss die Behandlung mit Cimzia abgesetzt werden.

Hämatologische Ereignisse

Unter TNF-Antagonisten wurden seltene Fälle von Panzytopenie einschließlich aplastischer Anämie berichtet. Unerwünschte Ereignisse des hämatologischen Systems einschließlich medizinisch bedeutsamer Zytopenie (z.B. Leukopenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie) wurden unter Cimzia beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie während einer Behandlung mit Cimzia Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf Dyskrasien oder eine Infektion hinweisen könnten (z.B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Anomalien ist ein Absetzen der Cimzia-Therapie zu erwägen.

Neurologische Ereignisse

Die Anwendung von TNF-Antagonisten wurde mit seltenen Fällen von Neuauftreten oder Verschlechterung klinischer Symptome und/oder röntgenologischer Hinweise einer demyelinisierenden Erkrankung einschließlich Multipler Sklerose in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit vorbestehenden oder kürzlich aufgetretenen demyelinisierenden Erkrankungen sollten vor Einleitung einer Cimzia-Therapie Nutzen und Risiken der TNF-Antagonistenbehandlung sorgfältig abgewogen werden. Selten wurden bei Patienten unter Cimzia-Behandlung neurologische Störungen einschließlich Anfallserkrankungen, Neuritis und peripherer Neuropathie gemeldet.

Überempfindlichkeit

Es wurden in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten nach Verabreichung von Cimzia berichtet. Einige dieser Reaktionen traten nach der ersten Anwendung von Cimzia auf. Wenn schwere Reaktionen auftreten, sollte Cimzia sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die Datenlage zur Anwendung von Cimzia bei Patienten, die auf einen anderen TNF-Blocker mit Überempfindlichkeit reagiert haben, ist begrenzt; bei diesen Patienten ist Vorsicht angebracht.

Immunsuppression

Da der Tumornekrosefaktor (TNF) Entzündungen vermittelt und die Immunantworten der Zellen moduliert, besteht die Möglichkeit, dass TNF-Antagonisten einschließlich Cimzia eine Immunsuppression verursachen, wodurch die Abwehr gegen Infektionen und Malignome beeinträchtigt wird.

Autoimmunität

Die Behandlung mit Cimzia kann zur Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA) und gelegentlich zur Entwicklung von Lupus erythematoses-artigen Hautveränderungen („Lupus-Like Syndrome“) führen (siehe Abschnitt 4.8). Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Cimzia auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist unbekannt. Wenn bei einem Patienten nach der Behandlung mit Cimzia Symptome auftreten, die auf ein „Lupus-Like Syndrome“ hindeuten, muss die Behandlung abgesetzt werden. Cimzia wurde nicht speziell in einem Lupus-Kollektiv untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Patienten, die mit Cimzia behandelt werden, dürfen Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe. Es liegen keine Daten zu Reaktionen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder der sekundären Übertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten unter Cimzia-Behandlung vor. Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cimzia verabreicht werden.

In einer placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis war bei gleichzeitiger Verabreichung von Cimzia mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff und Influenzaimpfstoff kein Unterschied hinsichtlich der Antikörperantwort zwischen den mit Cimzia und den mit Placebo behandelten Gruppen erkennbar. Patienten, die Cimzia zusammen mit Methotrexat erhielten, zeigten eine geringere humorale Immunantwort im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich Cimzia erhielten. Die klinische Bedeutung hiervon ist unbekannt.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Biologika

Schwere Infektionen und Neutropenien wurden in klinischen Studien bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra (einem Interleukin-1-Antagonisten) oder Abatacept (einem CD28-Modulator) und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, beobachtet, ohne dass es einen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu einer TNF-Antagonisten-Monotherapie gab. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die während der Kombinationstherapie eines anderen TNF-Antagonisten entweder mit Abatacept oder Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche toxische Effekte auch aus der Kombination von Anakinra oder Abatacept und anderen TNF-Blockern resultieren. Deshalb wird die Anwendung von Certolizumab Pegol zusammen mit Anakinra oder Abatacept nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Die Erfahrung in Bezug auf die Unbedenklichkeit bei operativen Eingriffen bei Patienten unter Cimzia-Behandlung ist begrenzt. Bei der Planung eines operativen Eingriffs

sollte die Halbwertszeit von 14 Tagen von Certolizumab Pegol berücksichtigt werden. Wenn eine Operation geplant ist, während ein Patient mit Cimzia behandelt wird, muss er engmaschig auf Infektionen überwacht werden, und es sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)

Bei mit Cimzia behandelten Patienten wurde eine Beeinflussung von bestimmten Gerinnungstests festgestellt. Cimzia kann zu falsch-erhöhten aPTT-Testergebnissen bei Patienten ohne Gerinnungsstörungen führen. Diese Wirkung wurde im PTT-Lupus-Antikoagulanzen (LA)-Test und dem automatischen „Standard Target Activated Partial Thromboplastin time“-Test (STA-PTT) der Firma Diagnostica Stago und den HemosIL APTT-SP liquid und HemosIL lyophilised Silica-Tests der Fa. Instrumentation Laboratories beobachtet. Andere aPTT-Bestimmungen können ebenfalls betroffen sein. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Cimzia-Therapie *in vivo* eine Auswirkung auf die Gerinnung hat. Nachdem Patienten Cimzia erhalten haben, sollte die Interpretation pathologischer Gerinnungswerte mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Eine Beeinflussung von Bestimmungen der Thrombinzeit (TT) und der Prothrombinzeit (PT) wurde nicht beobachtet.

Ältere Patienten

Obwohl nur begrenzte Erfahrungen vorliegen, war in den klinischen Studien die Inzidenz von Infektionen bei Patienten ≥ 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern offensichtlich höher. Ältere Patienten sind mit Vorsicht zu behandeln, wobei besondere Aufmerksamkeit bzgl. des Auftretens von Infektionen erforderlich ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat, Kortikosteroiden, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Analgetika hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Certolizumab Pegol, wie eine populationspharmakokinetische Analyse gezeigt hat.

Die Kombination von Certolizumab Pegol mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von Cimzia und Methotrexat hatte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Methotrexat. Ein Vergleich verschiedener Studien ergab, dass die Pharmakokinetik von Certolizumab Pegol ähnlich der war, wie sie zuvor bei gesunden Probanden beobachtet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden und diese bis mindestens 5 Monate nach der letzten Anwendung von Cimzia fortführen.



Cimzia® 200 mg Injektionslösung

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Cimzia bei schwangeren Frauen gibt es keine ausreichenden Daten.

Tierexperimentelle Studien mit einem Nagetier-Anti-Ratte-TNF α ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder eine Schädigung des Fötus. Diese Daten sind jedoch hinsichtlich der Reproduktionstoxizität beim Menschen nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Hemmung von TNF α könnte die Anwendung von Cimzia während der Schwangerschaft die normale Immunantwort von Neugeborenen beeinträchtigen. Deshalb wird die Anwendung von Cimzia während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Nicht-klinische Studien lassen einen niedrigen oder vernachlässigbaren Plazentransfer eines homologen Fab-Fragments von Certolizumab Pegol (keine Fc-Region) vermuten (siehe Abschnitt 5.3). Begrenzte klinische Daten zeigen niedrige Certolizumab-Pegol-Konzentrationen im Plasma eines Neugeborenen, dessen Mutter behandelt wurde. Deshalb können diese Kinder einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sein. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die *in utero* mit Certolizumab Pegol in Kontakt kamen, wird für mindestens 5 Monate nach der letzten Cimzia-Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine ausreichenden Erkenntnisse, ob Certolizumab Pegol beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht. Da Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung, ob weiter gestillt/abgestillt oder

die Therapie mit Cimzia fortgesetzt/abgesetzt werden sollte, hat unter Abwägen des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Cimzia für die Frau zu erfolgen.

Fruchtbarkeit

Beobachtete Wirkungen auf die Parameter der Spermienbeweglichkeit und ein Trend zu einer reduzierten Spermienzahl bei männlichen Nagetieren haben keine erkennbare Auswirkung auf die Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3).

In einer klinischen Studie zur Beurteilung der Wirkung von Certolizumab Pegol auf die Parameter der Spermienqualität wurden 20 gesunde männliche Probanden randomisiert einer Behandlung mit einer Einzeldosis von 400 mg Certolizumab Pegol s.c. oder Placebo zugewiesen. Während der 14-wöchigen Nachbeobachtungszeit wurden keine Wirkungen der Certolizumab Pegol-Behandlung auf die Parameter der Spermienqualität im Vergleich zu Placebo beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cimzia könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Cimzia kann Schwindel (einschließlich Vertigo, Sehstörungen und Müdigkeit) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Rheumatoide Arthritis

Cimzia wurde in kontrollierten und offenen Studien bei 4.049 Patienten mit rheumatoider Arthritis bis zu 92 Monate unter-

sucht. Den Daten in Tabelle 1 liegen vor allem plazebokontrollierte Studien zugrunde, die 2.965 Patienten unter Cimzia-Therapie und 1.137 Patienten unter Placebo während der kontrollierten Phase umfassen.

In den plazebokontrollierten Studien war die Expositionszeit der Patienten unter Cimzia etwa 4mal länger als bei der Placebo-Gruppe. Grund für diesen Expositionsunterschied ist vor allem die höhere Wahrscheinlichkeit bei Patienten unter Placebo, die Studie frühzeitig abzubrechen. Zusätzlich mussten Nonresponder in den Studien RA-I und RA-II nach der 16. Woche aus der Studie genommen werden. Die meisten dieser Patienten befanden sich in der Placebo-Gruppe.

Der Anteil der Patienten, die während der kontrollierten Studien die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 4,4 % in der Cimzia- und 2,7 % in der Placebo-Gruppe.

Die häufigsten Nebenwirkungen ließen sich zu den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die bei 14,4 % der Cimzia- und 8,0 % der Placebo-Patienten beschrieben wurden, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die bei 8,8 % der Cimzia- und 7,4 % der Placebo-Patienten berichtet wurden, und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, die bei 7,0 % der Cimzia- und 2,4 % der Placebo-Patienten berichtet wurden, zuordnen.

Axiale Spondyloarthritis

Cimzia wurde in einer plazebokontrollierten klinischen Studie (AS001) bei 325 Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis bis zu 30 Monate untersucht. Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die mit Cimzia behandelt wurden, stimmte mit dem Sicherheitsprofil in rheu-

Tabelle 1 Nebenwirkungen in klinischen Studien und nach der Zulassung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bakterielle Infektionen (einschließlich Abszess), virale Infektionen (einschließlich Herpes zoster, Papillomavirus und Influenza)
	Gelegentlich	Sepsis (einschließlich Multiorganversagen, septischer Schock), Tuberkulose (einschließlich Miliar-, disseminierte und extrapulmonale Erkrankung), Pilzinfektionen (einschließlich opportunistischer)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Maligne Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (einschließlich Lymphome und Leukämie), solide Organumore, Nicht-Melanom-Hautkarzinome, präkanzeröse Läsionen (einschließlich Leukoplakia oris, melanozytärer Naevus), benigne Tumore und Zysten (einschließlich Hautpapillom)
	Selten	Gastrointestinale Tumore, Melanome
	Nicht bekannt	Merkelzell-Karzinom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophile Erkrankungen, Leukopenie (einschließlich Neutropenie, Lymphopenie)
	Gelegentlich	Anämie, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie, Thrombozytose
	Selten	Panzytopenie, Splenomegalie, Erythrozytose, pathologische Leukozytenmorphologie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Vaskulitiden, Lupus erythematodes, Arzneimittelüberempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Schock), allergische Erkrankungen, Autoantikörper positiv
	Selten	Angioneurotisches Ödem, Sarkoidose, Serum-Krankheit, Pannikulitis (einschließlich Erythema nodosum)
Endokrine Erkrankungen	Selten	Schilddrüsenerkrankungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Elektrolytstörungen, Dyslipidämie, Appetitstörungen, Gewichtsveränderung
	Selten	Hämosiderose

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst und Stimmungsschwankungen (einschließlich assoziierter Symptome)
	Selten	Selbstmordversuch, Delirium, geistige Beeinträchtigung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), sensorische Anomalien
	Gelegentlich	Periphere Neuropathien, Schwindel, Tremor
	Selten	Krampfanfall, Entzündung der Hirnnerven, Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
	Nicht bekannt	Multiple Sklerose*, Guillain-Barré-Syndrom*
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörung (einschließlich verschlechtertes Sehvermögen), Augen- und Augenlidentzündung, Störung der Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Kardiomyopathien (einschließlich Herzinsuffizienz), ischämische koronare Herzkrankheiten, Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern), Palpitationen
	Selten	Perikarditis, atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen	Häufig	Arterielle Hypertonie
	Gelegentlich	Hämorrhagie oder Blutung (beliebige Lokalisation), Hyperkoagulabilität (einschließlich Thrombophlebitis, Lungenembolie), Synkope, Ödeme (einschließlich periphere, faziale), Ekchymose (einschließlich Hämatome, Petechien)
	Selten	Zerebrovaskulärer Insult, Arteriosklerose, Raynaud-Phänomen, Livedo reticularis, Teleangiectasie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Asthma und verwandte Symptome, Pleuraerguss und Symptome, Atemwegsobstruktion und -entzündung, Husten
	Selten	Interstitielle Lungenerkrankung, interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Aszites, gastrointestinales Geschwür und -Perforation, Entzündung des Gastrointestinaltrakts (beliebige Lokalisation), Stomatitis, Dyspepsie, aufgetriebenes Abdomen, Trockenheit im Mund-Rachen-Raum
	Selten	Odynophagie, Hypermotilität
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte Leberenzyme)
	Gelegentlich	Hepatopathie (einschließlich Zirrhose), Cholestase, erhöhte Bilirubinwerte im Blut
	Selten	Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Alopezie, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustuläre Psoriasis) und verwandte Erkrankungen, Dermatitis und Ekzeme, Erkrankungen der Schweißdrüsen, Hautulzera, Photosensitivität, Akne, Hautdiskoloration, trockene Haut, Nagel- und Nagelbettstörungen
	Selten	Hautexfoliation und -desquamation, bullöse Erkrankungen, Erkrankungen der Haarstruktur
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Erkrankungen der Muskulatur, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen, Blut im Urin, Symptome der Blase und Harnröhre
	Selten	Nephropathie (einschließlich Nephritis)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Menstruationszyklusstörungen und Metrorrhagien (einschließlich Amenorrhö), Erkrankungen der Brust
	Selten	Sexuelle Funktionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber, Schmerz (beliebige Lokalisation), Asthenie, Pruritus (beliebige Lokalisation), Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung, veränderte Temperaturwahrnehmung, Nachtschweiß, Hautrötung mit Hitzegefühl
	Selten	Fistel (beliebige Lokalisation)
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte alkalische Phosphatasewerte im Blut, verlängerte Blutgerinnungszeit
	Selten	Erhöhte Harnsäurewerte im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Hautverletzungen, Wundheilungsstörung

* Diese Ereignisse stehen im Zusammenhang mit der Klasse der TNF-Antagonisten, die Inzidenz bei Certolizumab Pegol ist aber nicht bekannt.



Cimzia® 200 mg Injektionslösung

matoider Arthritis und den vorhergegangenen Erfahrungen mit Cimzia überein.

Psoriasis-Arthritis

Cimzia wurde in einer plazebokontrollierten klinischen Studie (PsA001) bei 409 Patienten mit Psoriasis-Arthritis bis zu 30 Monate untersucht. Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit Cimzia behandelt wurden, stimmte mit dem Sicherheitsprofil bei rheumatoider Arthritis und den bisherigen Erfahrungen mit Cimzia überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis und Fällen nach Markteinführung berichtet wurden und zumindest einen möglichen Kausalzusammenhang mit Cimzia aufweisen, sind in Tabelle 1 (Siehe Tabelle 1 auf Seite 4 und 5) nach Häufigkeit und Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden gelegentlich unter Cimzia in anderen Anwendungsgebieten beobachtet: Magen-Darm-Stenose und -Obstruktionen, Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands, Fehlgeburt und Azoospermie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die Inzidenzrate von neuen Infektionsfällen in plazebokontrollierten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis betrug 1,03 pro Patientenjahr für alle mit Cimzia behandelten Patienten und 0,92 pro Patientenjahr für die mit Plazebo behandelten Patienten. Bei den Infektionen handelte es sich vorwiegend um Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen und Infektionen der unteren Atemwege und Infektionen mit Herpesviren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In den plazebokontrollierten klinischen Studien traten mehr neue Fälle von schwerwiegenden Infektionen in den Cimzia-Gruppen (0,07 pro Patientenjahr; alle Dosierungen) auf im Vergleich zu der Plazebo-Gruppe (0,02 pro Patientenjahr). Zu den häufigsten, schwerwiegenden Infektionen zählten Pneumonie und Tuberkulose-Infektionen. Schwerwiegende Infektionen beinhalteten auch invasive opportunistische Infektionen (z. B. Pneumozystose, Pilzöosphagitis, Narkardiose und disseminierter Herpes zoster). Es gibt keinen Nachweis für ein erhöhtes Infektionsrisiko bei längerer Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

Bösartige Tumoren und lymphoproliferative Erkrankungen

Unter Ausschluss der Nicht-Melanome der Haut wurden 121 Malignome in den klinischen RA-Studien mit Cimzia beobachtet (einschließlich 5 Fälle von Lymphomen), in denen insgesamt 4.049 Patienten behandelt wurden, was 9.277 Patientenjahren entspricht. Die Inzidenzrate für Fälle von

Lymphomen in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis betrug 0,05 pro 100 Patientenjahre und für Melanome 0,08 pro 100 Patientenjahre unter Behandlung mit Cimzia (siehe Abschnitt 4.4). Ein Fall eines Lymphoms war ebenfalls in der klinischen Phase III-Studie zur Psoriasis-Arthritis beobachtet worden.

Autoimmunität

Von den Teilnehmern mit negativem ANA bei Ausgangslage entwickelten in den Zulassungsstudien 16,7 % der mit Cimzia behandelten Patienten positive ANA-Titer im Vergleich mit 12,0 % der Teilnehmer in der Plazebo-Gruppe. Von den Teilnehmern, die bei Ausgangslage anti-dsDNS-Antikörper negativ waren, traten bei 2,2 % der Cimzia-Patienten positive anti-dsDNS-Antikörper-Titer im Vergleich zu einem Wert von 1,0 % bei den Plazebo-Patienten auf. Sowohl in den plazebokontrollierten als auch den offenen klinischen Nachbeobachtungsstudien zu rheumatoider Arthritis wurden gelegentlich Fälle des lupusähnlichen Syndroms beschrieben. Andere immunvermittelte Erkrankungen wurden selten gemeldet; der Kausalzusammenhang mit Cimzia ist nicht bekannt. Der Einfluss einer langfristigen Behandlung mit Cimzia auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den plazebokontrollierten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis entwickelten 5,8 % der mit Cimzia behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Erythem, Jucken, Hämatom, Schmerzen, Schwellung, im Vergleich zu 4,8 % der Plazebo-Patienten. Bei 1,5 % der mit Cimzia behandelten Patienten wurden Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet, die aber in keinem Fall zum Abbruch der Behandlung führten.

Erhöhung der Creatinphosphokinase

Die Häufigkeit einer Erhöhung der Creatinphosphokinase (CPK) war im Allgemeinen höher bei Patienten mit AxSpA im Vergleich zur RA-Population. Die Häufigkeit war sowohl bei Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden (2,8 % in AxSpA versus 0,4 % in der RA-Population), als auch bei Patienten, die mit Cimzia behandelt wurden (4,7 % in AxSpA versus 0,8 % in der RA-Population), erhöht. Die Erhöhung der CPK war in der AxSpA-Studie meist mild bis moderat, vorübergehend und von unbekannter klinischer Signifikanz. Kein Fall führte zum Absetzen der Medikation.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Mehrfachdosierungen von bis zu 800 mg s. c. und 20 mg/kg i. v. wurden verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig bezüglich unerwünschter Reaktionen oder Effekte zu beobachten und sofort eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha (TNF α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB05.

Wirkungsmechanismus

Cimzia verfügt über eine hohe Affinität für humanen TNF α und bindet mit einer Dissoziationskonstante (KD-Wert) von 90 pM. TNF α ist ein wesentliches proinflammatorisches Zytokin mit zentraler Rolle in Entzündungsprozessen. Cimzia neutralisiert selektiv TNF α (IC90 von 4 ng/ml für die Hemmung von humanem TNF α im *in vitro* L929-Maus-Fibrosarkoma-Zytotoxizitätsassay), neutralisiert aber nicht Lymphotoxin α (TNF β).

Cimzia neutralisiert nachweislich dosisabhängig membranassoziierten und löslichen TNF α . Die Inkubation von Monozyten mit Cimzia führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der Lipopolysaccharid- (LPS-) induzierten TNF α - und IL-1 β -Produktion in humanen Monozyten.

Cimzia enthält keine fragment-kristallisierbare (Fc)-Region, wie sie normalerweise in einem vollständigen Antikörper vorhanden ist, und bewirkt *in vitro* daher weder Komplementfixierung noch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zelltotoxizität. Es induziert *in vitro* weder eine Apoptose in aus humanem peripheren Blut gewonnenen Monozyten oder Lymphozyten noch eine neutrophile Degranulation.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cimzia wurden in zwei randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien, RA-I (RAPID 1) und RA-II (RAPID 2), bei Patienten ≥ 18 Jahren mit aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Diagnose der Arthritis wurde entsprechend den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) vorgenommen. Jeder Patient hatte ≥ 9 geschwollene und schmerzempfindliche Gelenke und eine aktive RA seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn. Cimzia wurde in beiden Studien subkutan in Kombination mit MTX p. o. für mindestens 6 Monate verabreicht, wobei MTX in einer stabilen Dosis von mindestens 10 mg pro Woche für zwei Monate gegeben wurde. Es liegen keine Erfahrungen zu Cimzia in Kombination mit anderen DMARDs als MTX vor.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cimzia wurde in DMARD-naiven erwachsenen Patienten mit aktiver RA in einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studie (C-EARLY) untersucht. Die



Tabelle 2 Beschreibung der klinischen Studien

Studien-Nr.	Patienten-anzahl	Aktives Dosisregime	Studienziele
RA-I (52 Wochen)	982	400 mg (0, 2, 4 Wochen) mit MTX 200 mg oder 400 mg alle 2 Wochen mit MTX	Beurteilung in Bezug auf die Behandlung der Anzeichen und Symptome und Hemmung von Strukturschäden Co-primäre Endpunkte: ACR 20 nach 24 Wochen und Änderungen gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen beim mTSS
RA-II (24 Wochen)	619	400 mg (0, 2, 4 Wochen) mit MTX 200 mg oder 400 mg alle 2 Wochen mit MTX	Beurteilung in Bezug auf die Behandlung der Anzeichen und Symptome und Hemmung von Strukturschäden Primärer Endpunkt: ACR 20 nach 24 Wochen.
C-EARLY (bis zu 52 Wochen)	879	400 mg (0, 2, 4 Wochen) mit MTX 200 mg jede zweite Woche mit MTX	Beurteilung in Bezug auf die Behandlung der Anzeichen und Symptome und Hemmung Struk- turschäden bei DMARD-naiven Patienten. Primärer Endpunkt: An- teil an Studienteilnehmern in an- haltender Remission* in Woche 52

mTSS: modified Total Sharp Score

* Anhaltende Remission in Woche 52 ist definiert als DAS28[ESR] < 2,6 in Woche 40 und Woche 52

Tabelle 3 ACR-Ansprechen in den klinischen Studien RA-I und RA-II

	Studie RA-I Methotrexat-Kombination (24 und 52 Wochen)		Studie RA-II Methotrexat-Kombination (24 Wochen)	
Ansprechen	Plazebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX alle 2 Wochen N = 393	Plazebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX alle 2 Wochen N = 246
ACR 20				
Woche 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Woche 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
Woche 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Woche 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
Woche 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Woche 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Wesentliches klinisches Ansprechen ^a	1 %	13 %**		

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

^a. Ein wesentliches klinisches Ansprechen ist definiert als das Erreichen des ACR-70-Ansprechens bei allen Untersuchungen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 6 Monaten
Wald-p-Werte werden für den Vergleich zwischen den Behandlungen unter Anwendung der logistischen Regression mit Faktoren für Behandlung und Region angegeben.
Grundlage des prozentualen Ansprechens ist die Zahl der Teilnehmer, die bis zu jenem Endpunkt und Zeitpunkt, der von N verschieden sein kann, Daten (n) liefern.

Patienten in der C-EARLY-Studie waren ≥ 18 Jahre und hatten jeweils ≥ 4 geschwollene und schmerzempfindliche Gelenke und mussten innerhalb des vergangenen Jahres mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver und fortschreitender RA diagnostiziert worden sein (siehe die 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) Klassifikationskriterien). Die Patienten erhielten ihre Diagnose durchschnittlich innerhalb von 2,9 Monaten vor Beginn der Studie und waren DMARD-naiv (einschließlich MTX). In beiden Studienarmen, Cimzia und Plazebo, wurde die Behandlung mit MTX in Woche 0

begonnen (10 mg/Woche), bis Woche 8 auf die maximal verträgliche Dosis gesteigert (min. 15 mg/Woche, max. 25 mg/Woche) und dann während der Studiendauer beibehalten (die durchschnittliche Dosis MTX war nach 8 Wochen 22,3 mg/Woche in der Plazebo- und 21,1 mg/Woche in der Cimzia-Gruppe).

Siehe Tabelle 2

Anzeichen und Symptome

Die Ergebnisse der klinischen Studien RA-I und RA-II sind in Tabelle 3 dargestellt. In beiden klinischen Studien wurde im Ver-

gleich zu Plazebo ab Woche 1 bzw. 2 ein statistisch signifikant größeres ACR-20- und ACR-50-Ansprechen erreicht. Das Ansprechen wurde bis Woche 52 (RA-I) und Woche 24 (RA-II) aufrechterhalten. Von den 783 Patienten, die zu Beginn der RA-I zur Verumbehandlung randomisiert wurden, schlossen 508 Patienten 52 Wochen der plazebokontrollierten Behandlung ab und traten in die offene Verlängerungsstudie ein. Von diesen schlossen 427 Patienten 2 Jahre der offenen Nachbeobachtung ab, so dass sich eine Cimzia-Gesamtexposition von insgesamt 148 Wochen ergab. Die beobachtete ACR-20-Ansprechrates zu diesem Zeitpunkt betrug 91 %. Die Verminderung (RA-I) des DAS28 (ESR) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 (RA-I) und Woche 24 (RA-II) war im Vergleich zu Plazebo ebenfalls signifikant größer (p < 0,001) und blieb über 2 Jahre in der offenen Verlängerungsstudie zu RA-I erhalten.

Siehe Tabelle 3

Die C-EARLY-Studie erreichte ihren primären und wichtigsten sekundären Endpunkt. Die wesentlichen Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 4 auf Seite 8 dargestellt.

Patienten in der Cimzia + MTX-Gruppe zeigten eine größere Verminderung des DAS28(ESR) zu Beginn der Studie verglichen mit der Plazebo + MTX Gruppe. Dieser Unterschied konnte bereits in Woche 2 beobachtet werden und hielt bis Woche 52 an (p < 0,001 bei jeder Untersuchung). Die Beurteilung der Remission (DAS28(ESR) < 2,6), des niedrigen Krankheitsaktivitätsstatus (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR 50 und ACR 70 je Untersuchung zeigten, dass die Behandlung mit Cimzia + MTX zu einem schnelleren und stärkeren Ansprechen führte als die Behandlung mit Plazebo + MTX. Diese Ergebnisse hielten während der 52-wöchigen Behandlungsdauer bei DMARD-naiven Studienteilnehmern an.

Radiologisches Ansprechen

In der Studie RA-I wurde der strukturelle Gelenkschaden im Röntgenbild beurteilt und als Veränderung im mTSS und seinen Komponenten, des Erosion Scores und des Gelenkspaltverschmälerung Scores (JSN von Joint Space Narrowing) nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert beurteilt. Patienten unter Cimzia wiesen in Woche 24 und Woche 52 eine signifikant geringere radiologische Progredienz auf als Patienten, die Plazebo erhielten (siehe Tabelle 5). In der Plazebogruppe wurde nach 52 Wochen bei 52 % der Patienten keine Progredienz im Röntgenbild entdeckt (mTSS ≤ 0,0) im Vergleich zu 69 % in der Behandlungsgruppe mit Cimzia 200 mg.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

Von den 783 Patienten, die zu Beginn der RA-I zur Verumbehandlung randomisiert wurden, schlossen 508 Patienten 52 Wochen der plazebokontrollierten Behandlung ab und traten in die offene Verlängerungsstudie ein. Eine andauernde Hemmung der Progredienz der strukturellen Schädigung wurde in einer Subgruppe von 449 dieser

Cimzia® 200 mg Injektionslösung

Tabelle 4 C-Early-Studie: Prozentsatz Patienten in anhaltender Remission und mit anhaltend niedriger Krankheitsaktivität in Woche 52

Ansprechen	Plazebo + MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Anhaltende Remission* (DAS28(ESR) < 2,6 in Woche 40 und Woche 52)	15,0 %	28,9 %**
Anhaltend niedrige Krankheitsaktivität (DAS28(ESR) ≤ 3,2 in Woche 40 und Woche 52)	28,6 %	43,8 %**

* Primärer Endpunkt der C-EARLY-Studie (bis Woche 52)
Vollständige Analyse, Anrechnung der „Non-Responder“ für fehlende Werte.

** Cimzia + MTX vgl. Plazebo + MTX: p < 0,001
P-Wert wurde geschätzt mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Faktoren für Behandlung, Region und Dauer seit RA Diagnose zu Beginn der Studie (≤ 4 Monate versus > 4 Monate)

Tabelle 5 Änderungen über 12 Monate in RA-I

	Plazebo + MTX N = 199 Mittelwert (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Mittelwert (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Plazebo + MTX mittlerer Unterschied
mTSS Woche 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	–2,4
Erosion Score Woche 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	–1,4
JSN Score Woche 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	–1,0

Die p-Werte betrugen < 0,001 sowohl für mTSS und den Erosion Score und ≤ 0,01 für den JSN Score. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde an die gewichtete Änderung gegenüber der Ausgangslage für jeden Parameter mit Region und Behandlung als Faktoren und Ausgangsrang als eine Kovariate angepasst.

Tabelle 6 Röntgenographische Veränderung in Woche 52 der C-EARLY-Studie

	Plazebo + MTX N = 163 Mittelwert (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Mittelwert (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Plazebo + MTX Unterschied*
mTSS Woche 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	–0,978 (–1,005; –0,500)
Erosionswert Woche 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	–0,500 (–0,508; –0,366)
JSN Wert Woche 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Röntgenographischer Datensatz mit linearer Extrapolation.

* Hodges-Lehmann geschätzte Punktabweichung und 95 % asymptotisches (Moses) Konfidenzintervall.

** Cimzia + MTX vgl. mit Plazebo + MTX p < 0,001. p-Wert wurde geschätzt mittels eines ANCOVA Modells rangtransformierter Daten mit Behandlung, Region und Dauer seit RA Diagnose zu Beginn der Studie (≤ 4 Monate vgl. > 4 Monate) als Faktoren sowie der Ausgangsrang als eine Kovariate.

Patienten nachgewiesen, die mindestens 2 Jahre lang mit Cimzia behandelt wurden (RA-I und offene Verlängerungsstudie) und von denen zum 2-Jahres-Zeitpunkt auswertbare Daten vorlagen.

In der C-EARLY-Studie hemmten Cimzia + MTX die röntgenographische Progression in Woche 52 stärker verglichen mit Plazebo + MTX (siehe Tabelle 6). In der Plazebo + MTX-Gruppe zeigten 49,7 % der Patienten keine röntgenographische Progression (Veränderung des mTSS ≤ 0,5) in Woche 52 verglichen mit 70,3 % der Cimzia + MTX-Gruppe (p < 0,001).

Siehe Tabelle 6

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In RA-I und RA-II zeigten die Cimzia-Patienten von Woche 1 bis zum Ende der Studien signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Plazebo (p < 0,001) bei der körperlichen Leistung, bewertet anhand des „Health Assessment Questionnaire – Disability Index“ (HAQ-DI) Fragebogens, und der Abgeschlagenheit, bewertet anhand der „Fatigue Assessment Scale“ (FAS). In beiden klinischen Studien berichteten die Patienten der Cimzia-Gruppe über signifikant größere Verbesserungen in den SF-36 „Physical and Mental Component Summaries“ und allen Domain-Punktwerten. Verbesserungen der körper-

lichen Leistung und der HRQoL wurden über 2 Jahre in der offenen Verlängerungsstudie von RA-I aufrechterhalten. Mit Cimzia behandelte Patienten zeigten im „Work Productivity Survey“ statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Plazebo.

In der C-EARLY-Studie berichteten Patienten, die mit Cimzia + MTX behandelt wurden, verglichen mit der Plazebo + MTX Gruppe in Woche 52 eine signifikante Verbesserung der Schmerzen, beurteilt gemäß des „Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP)“, –48,5 versus –44,0 (Quadratmittelwert) (p < 0,05).

Klinische Studie DoseFlex

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosisregimen (200 mg alle 2 Wochen und 400 mg alle 4 Wochen) Cimzia versus Plazebo wurden in einer 18-wöchigen, offenen Vorlaufstudie und in einer 16-wöchigen randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten klinischen Studie bei Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis, die schlecht auf MTX ansprechen, beurteilt. Die Diagnose wurde entsprechend den ACR-Kriterien gestellt.

Die Patienten erhielten Initialdosen von 400 mg Cimzia in den Wochen 0, 2 und 4, gefolgt von 200 mg Cimzia alle 2 Wochen während der ersten Open-label-Phase. Responder (ACR 20 erreicht) in Woche 16 wurden in Woche 18 auf eine Behandlung mit Cimzia 200 mg alle 2 Wochen, Cimzia 400 mg alle 4 Wochen oder Plazebo in Kombination mit MTX für weitere 16 Wochen (Studiendauer insgesamt: 34 Wochen) randomisiert. Diese 3 Gruppen waren hinsichtlich des klinischen Ansprechens im Anschluss an die aktive Vorlaufphase ausgewogen (ACR 20: 83–84 % in Woche 18).

Der primäre Endpunkt der Studie war die ACR 20-Ansprechrates in Woche 34. Die Ergebnisse in Woche 34 sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Beide Cimzia-Dosierungsregime zeigten nach Woche 34 ein anhaltendes klinisches Ansprechen und waren statistisch signifikant im Vergleich zu Plazebo. Der ACR 20-Endpunkt wurde sowohl für Cimzia 200 mg alle 2 Wochen als auch für 400 mg alle 4 Wochen erreicht.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

Axiale Spondyloarthritis

Wirksamkeit und Sicherheit von Cimzia wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie (AS001) bei 325 Patienten ≥ 18 Jahre mit aktiver axialer Spondyloarthritis, aufgetreten im Erwachsenenalter seit mindestens 3 Monaten, nach Definition der Klassifikationskriterien der ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) für axiale Spondyloarthritis untersucht. Das Gesamtkollektiv mit axialer Spondyloarthritis umfasste Untergruppen mit und ohne (nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis [nr-axSpA]) radiographischem Nachweis einer ankylosierenden Spondylitis (AS). Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung, definiert als: BASDAI-Index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4, Wirbelsäulenschmerzen ≥ 4 auf einer numerischen Skala (NRS) von 0 bis 10 und ein erhöhter CRP-Wert oder



momentaner Nachweis von Sakroiliitis in der Magnetresonanztomographie (MRT). Bei den Patienten musste eine Unverträglichkeit gegenüber oder ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens ein NSAID vorliegen. Insgesamt 16 % der Patienten waren vorher mit TNF-Antagonisten behandelt worden. Die Patienten wurden mit einer Initialdosis Cimzia 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4 (in beiden Behandlungsarmen) oder Placebo mit anschließend entweder 200 mg Cimzia alle 2 Wochen oder 400 mg Cimzia alle 4 Wochen oder Placebo behandelt. 87,7 % der Patienten erhielten eine NSAID-Begleitmedikation. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die ASAS20-Ansprechrates nach 12 Wochen.

Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse

In der klinischen Studie AS001 wurde nach 12 Wochen ein ASAS20-Ansprechen bei 58 % der Patienten unter Cimzia 200 mg alle 2 Wochen und bei 64 % der Patienten unter Cimzia 400 mg alle 4 Wochen erreicht, verglichen mit 38 % der Patienten unter Placebo ($p < 0,01$). Im Gesamtkollektiv war der prozentuale Anteil der ASAS20-Responder in der Gruppe mit Cimzia 200 mg alle 2 Wochen und in der Gruppe mit Cimzia 400 mg alle 4 Wochen klinisch relevant und signifikant höher im Vergleich zur Placebo-Gruppe, und zwar bei allen Erhebungen von Woche 1 bis Woche 24 ($p \leq 0,001$ bei jeder Erhebung). Nach 12 und 24 Wochen war der prozentuale Anteil von Teilnehmern mit einem ASAS40-Ansprechen in der Cimzia-Gruppe größer im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Ähnliche Ergebnisse wurden in den Untergruppen mit ankylosierender Spondylitis und nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis erzielt. Bei Frauen war das ASAS20-Ansprechen nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu Placebo bis nach dem Zeitpunkt 12 Wochen.

Verbesserungen bei ASAS 5/6, partieller Remission und BASDAI-50 waren nach Woche 12 und Woche 24 statistisch signifikant und wurden bis zu 48 Wochen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Untergruppen aufrechterhalten. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse aus der klinischen Studie AS001 sind in Tabelle 8 abgebildet.

Siehe Tabelle 8

Wirbelsäulenbeweglichkeit

Die Wirbelsäulenbeweglichkeit wurde zu Beginn, nach Woche 12 und nach Woche 24 mittels BASMI beurteilt. Klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Unterschiede bei mit Cimzia behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden bei allen Zeitpunkten nach dem Baseline-Besuch beobachtet. Der Unterschied gegenüber Placebo war in der nr-axSpA-Untergruppe tendenziell größer als in der AS-Subpopulation, was sich möglicherweise durch die geringere chronische Strukturschädigung bei nr-axSpA-Patienten erklären lässt.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In der klinischen Studie AS001 gaben die Patienten der Cimzia-Gruppen erhebliche Verbesserungen bei den Körperfunktionen

Tabelle 7 ACR-Ansprechen in der klinischen Studie DoseFlex in Woche 34

Behandlungsregime Woche 0 bis 16	Cimzia 400 mg + MTX in den Wochen 0, 2 und 4, gefolgt von Cimzia 200 mg + MTX alle 2 Wochen		
Randomisiertes, doppelblindes Behandlungsregime Woche 18 bis 34	Placebo + MTX N = 69	Cimzia 200 mg + MTX alle 2 Wochen N = 70	Cimzia 400 mg + MTX alle 4 Wochen N = 69
ACR 20 p-Wert*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p-Wert*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p-Wert*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A: Nicht zutreffend

* Wald p-Werte werden für den Vergleich Cimzia 200 mg vs. Placebo und den Vergleich Cimzia 400 mg vs. Placebo unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells mit Faktoren für Behandlung geschätzt.

Tabelle 8 Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse in der klinischen Studie AS001 (prozentualer Anteil der Patienten)

Parameter	Ankylosierende Spondylitis		Nicht-radiologische axiale Spondylo- arthritis		Axiale Spondylo- arthritis Gesamtkollektiv	
	Placebo N = 57	Cimzia alle Dosis- regime ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Cimzia alle Dosis- regime ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Cimzia alle Dosis- regime ^(a) N = 218
ASAS20^(b,c)						
Woche 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Woche 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
Woche 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Woche 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
Woche 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Woche 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Teilremission^(c,d)						
Woche 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Woche 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
Woche 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Woche 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

^(a) Cimzia alle Dosisregime = Daten von: Cimzia 200 mg, verabreicht alle 2 Wochen nach vorheriger Initialdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, plus Cimzia 400 mg, verabreicht alle 4 Wochen nach vorheriger Initialdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4.

^(b) Ergebnisse aus dem randomisierten Set.

^(c) Wald p-Werte werden für den Vergleich der Behandlung mittels logistischer Regression mit Faktoren für Behandlung und Region angegeben.

^(d) Full Analysis Set (Analyse der Gesamtgruppe)

NA = nicht zutreffend

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs. Placebo

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

– Beurteilung mittels BASFI – und bei den Schmerzen – Beurteilung mittels der numerischen Skalen „Total and Nocturnal Back Pain“ (Rückenschmerzen insgesamt und nachts) – an, verglichen mit Placebo. Mit Cimzia behandelte Patienten gaben signifikante Verbesserungen bei der Müdigkeit/Erschöpfung (Fatigue) an, wie sich anhand des Fatigue-Items des BASDAI zeigte, und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit der ASQoL (Ankylosing Spondylitis QoL) und den SF-36 (Physical and Mental Component Summaries) und sämtlichen Domain-Werten, im Vergleich mit der Placebogruppe. Verglichen

mit Patienten unter Placebo berichteten mit Cimzia behandelte Patienten von signifikanten Verbesserungen bei der durch die axiale Spondyloarthritis beeinflussten Arbeitsleistung und Hausarbeit, beurteilt anhand des Work Productivity Survey (Arbeitsleistungsumfrage). Diese Verbesserungen hielten bis zur Woche 48 an.

Hemmung der Entzündung im Magnetresonanztomogramm (MRT)

In einer bildgebenden Unterstudie bei 153 Patienten wurden die Entzündungszeichen nach 12 Wochen mittels MRT beurteilt und als Änderung gegenüber dem Ausgangswert mit dem SPARCC (Spondyloarthritis



Cimzia® 200 mg Injektionslösung

Research Consortium of Canada) Score für Iliosakralgelenke und dem ASSpMRI-a-Score in der Berlin Modifikation für die Wirbelsäule angegeben. Eine signifikante Hemmung der Entzündungszeichen sowohl in den Iliosakralgelenken als auch der Wirbelsäule wurde bei den mit Cimzia behandelten Patienten (alle Dosisgruppen), in der Gesamtgruppe mit axialer Spondyloarthritis als auch in den Untergruppen mit ankylosierender Spondylitis und nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis beobachtet.

Psoriasis-Arthritis

Wirksamkeit und Sicherheit von Cimzia wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (PsA001) bei 409 Patienten ≥ 18 Jahre mit aktiver Psoriasis-Arthritis, aufgetreten im Erwachsenenalter seit mindestens 6 Monaten, nach Definition der Klassifikationskriterien für Psoriasis-Arthritis (CASPAR/Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) untersucht. Die Patienten hatten ≥ 3 geschwollene und schmerzempfindliche Gelenke sowie erhöhte akute-Phase-Proteine. Die Patienten wiesen außerdem aktive psoriatische Hautläsionen oder eine dokumentierte Anamnese mit Psoriasis auf und hatten auf 1 oder mehrere DMARDs nicht angesprochen. Die vorherige Behandlung mit 1 TNF-Antagonisten war erlaubt und 20% der Patienten waren zuvor mit TNF-Antagonisten behandelt worden. Die Patienten erhielten eine Initialdosis von 400 mg Cimzia in den Wochen 0, 2 und 4 (in beiden Behandlungsarmen) oder Placebo, gefolgt entweder von 200 mg Cimzia alle 2 Wochen, 400 mg alle 4 Wochen oder Placebo alle 2 Wochen. 72,6% bzw. 70,2% der Patienten nahmen gleichzeitig NSAR und konventionelle DMARDs ein. Die beiden primären Endpunkte waren der prozentuale Anteil von Patienten, die in Woche 12 ein ACR20-Ansprechen erreichten, und die Änderung gegenüber der Ausgangslage beim mTSS (modified Total Sharp Score) in Woche 24. Wirksamkeit und Sicherheit von Cimzia bei Patienten mit PsA, bei denen die Symptome Sakroiliitis oder axiale Spondyloarthritis im Vordergrund standen, wurden nicht separat ausgewertet.

ACR-Ansprechen

Die ACR20-Ansprechraten in Woche 12 und Woche 24 war bei den mit Cimzia behandelten Patienten statistisch signifikant höher im Vergleich mit den Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Der prozentuale Anteil von ACR20-Respondern war bei allen Erhebungen nach der Ausgangslage bis Woche 24 (nomineller $p \leq 0,001$ bei jeder Erhebung) in den Gruppen mit 200 mg Cimzia alle 2 Wochen und 400 mg Cimzia alle 4 Wochen klinisch relevant im Vergleich zur Placebogruppe. In den Wochen 12 und 24 wurden bei den mit Cimzia behandelten Patienten Verbesserungen bei den Parametern der peripheren Aktivitätscharakteristik von Psoriasis-Arthritis beobachtet (z.B. Anzahl geschwollener Gelenke, Anzahl schmerzhafter/-empfindlicher Gelenke, Daktylitis und Entesitis) (nomineller p -Wert $p < 0,01$). Von den 273 Patienten, die zu Beginn einer Behandlung mit 200 mg Cimzia alle 2 Wochen und 400 mg Cimzia alle 4 Wochen randomisiert zugewiesen wurden, waren

Tabelle 9 Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse in der klinischen Studie PsA001 (prozentualer Anteil Patienten)

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

(a) Cimzia verabreicht alle 2 Wochen, nach einer Initialdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4

(b) Cimzia verabreicht alle 4 Wochen, nach einer Initialdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4

(c) Bei Probanden mit mindestens 3 % Psoriasis-BSA bei Ausgangslage

* $p < 0,01$, Cimzia versus Placebo

** $p < 0,001$, Cimzia versus Placebo

*** $p < 0,001$ (nominell), Cimzia versus Placebo

Die Ergebnisse stammen aus der randomisierten Gruppe. Behandlungsunterschied: Cimzia 200 mg – Placebo, Cimzia 400 mg – Placebo (und entsprechende 95 % KI und p-Werte) werden mit Hilfe eines zweiseitigen asymptotischen Wald-Standardfehlertests geschätzt. Die NRI (Nonresponder Imputation) wird für Patienten angewendet, die die Therapie beendeten oder bei denen Daten fehlten.

237 (86,8 %) in Woche 48 immer noch unter dieser Behandlung. Von den 138 Patienten, die randomisiert der Gruppe mit 200 mg Cimzia alle 2 Wochen zugeteilt worden waren, hatten 92, 68 bzw. 48 ein ACR 20/50/70-Ansprechen. Von den 135 Patienten, die randomisiert der Gruppe mit 400 mg Cimzia alle 4 Wochen zugeteilt worden waren, hatten 89, 62 bzw. 41 Patienten ein ACR 20/50/70-Ansprechen. Die mit Cimzia behandelten Patienten wiesen auch signifikante Verbesserungen bei den ACR50- und 70-Ansprechraten auf. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse aus der klinischen Studie PsA001 sind in Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 9

Radiologisches Ansprechen

In der klinischen Studie PsA001 wurde die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Gelenkschäden im Röntgenbild beurteilt und als Veränderungen im „Modified Total Sharp Score“ (mTSS) und seinen Komponenten, dem Erosion Score (ES) und dem Gelenkspaltverschmälerungs-Score (JSN/Joint Space Narrowing) nach Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert beurteilt. Der mTSS Score wurde für die Psoriasis-Arthritis durch Ergänzung um die distalen interphalangealen Gelenke der Hand angepasst. Die Behandlung mit Cimzia hemmte die Progredienz im Röntgenbild im Vergleich zur Placebo-Behandlung nach 24 Wochen, was sich durch die Messung der Änderungen von der Ausgangslage im mTSS-Gesamtscore zeigte (der mittlere LS \pm SE) Score betrug 0,28

[$\pm 0,07$] in der Placebogruppe im Vergleich zu 0,06 [$\pm 0,06$] in allen Cimzia-Dosisgruppen; $p = 0,007$). Die Hemmung der Progredienz im Röntgenbild wurde unter der Cimzia-Behandlung bis zur Woche 48 in der Subgruppe von Patienten mit höherem Risiko für eine radiologische Progredienz (Patienten mit einem mTSS-Score von > 6 bei Ausgangslage) aufrechterhalten.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In der klinischen Studie PsA001 berichteten die mit Cimzia behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen bei der körperlichen Leistung, bewertet anhand des „Health Assessment Questionnaire – Disability Index“ (HAQ-DI) Fragebogens, in Bezug auf Schmerzen, bewertet anhand des PAAP, und in Bezug auf Müdigkeit (Abgeschlagenheit), bewertet anhand der „Fatigue Assessment Scale“ (FAS). Im Vergleich zu Patienten unter Placebo berichteten die mit Cimzia behandelten Patienten über signifikante Verbesserungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des „Psoriatic Arthritis QoL (PsAQoL)“, der körperlichen und psychischen Komponenten des SF-36 und bei der durch die Psoriasis-Arthritis beeinflussten Arbeitsleistung und Hausarbeit, beurteilt anhand des „Work Productivity Survey“ (Arbeitsleistungsumfrage). Diese Verbesserungen hielten bis zur Woche 48 an.



Immunogenität

Rheumatoide Arthritis

Der prozentuale Gesamtanteil von Patienten mit Antikörpern gegen Cimzia, die bei mindestens einer Untersuchung entdeckt wurden, betrug in den placebokontrollierten Studien zu RA 9,6 %. Bei etwa einem Drittel der Antikörper-positiven Patienten wurden Antikörper mit neutralisierender Wirkung *in vitro* festgestellt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva (MTX) behandelt wurden, war die Antikörperentwicklungsrates niedriger als bei Patienten, die bei Ausgangslage keine Immunsuppressiva einnahmen. Die Antikörperbildung stand in Zusammenhang mit einer reduzierten Wirkstoffkonzentration im Plasma und bei einigen Patienten mit einer geringeren Wirksamkeit.

Der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen in zwei open-label Langzeitstudien (bis zu fünf Jahren Exposition) mindestens bei einer Untersuchung Antikörper gegen Cimzia festgestellt werden konnten, betrug 13 % (8,4 % aller Patienten bildeten vorübergehend und weitere 4,7 % bildeten dauerhaft Antikörper gegen Cimzia). Der prozentuale Anteil von Patienten, die antikörperpositiv waren und eine dauerhafte Reduktion der Konzentration des Wirkstoffs im Blutplasma aufwiesen, wurde auf 9,1 % geschätzt. Wie bei den placebokontrollierten Studien war bei einigen Patienten die Bildung von Antikörpern mit einer verringerten Wirksamkeit verbunden.

Ein pharmakodynamisches Modell basierend auf den Daten aus den Phase III-Studien sagt vorher, dass etwa 15 % der Patienten innerhalb von 6 Monaten unter dem empfohlenen Dosisschema (200 mg alle 2 Wochen nach einer Bolusdosis) ohne Begleittherapie mit MTX Antikörper entwickeln. Diese Zahl nimmt mit steigenden Dosierungen der MTX-Begleitbehandlung ab. Diese Daten stimmen in etwa mit den beobachteten Daten überein.

Axiale Spondyloarthritis

Der prozentuale Gesamtanteil von Patienten mit Antikörpern gegen Cimzia, die bei mindestens einer Untersuchung bis Woche 24 entdeckt wurden, betrug in der placebokontrollierten Phase III-Studie an Patienten mit axialer Spondyloarthritis 4,4 %. Die Antikörperbildung war mit einer verringerten Arzneimittelplasmakonzentration verbunden.

Psoriasis-Arthritis

Der prozentuale Gesamtanteil von Patienten mit Antikörpern gegen Cimzia, die bei mindestens einer Untersuchung bis Woche 24 entdeckt wurden, betrug in der placebokontrollierten Phase III-Studie bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis 11,7 %. Die Antikörperbildung stand in Zusammenhang mit einer reduzierten Wirkstoffkonzentration im Plasma.

Alle Indikationen

Die Daten reflektieren den prozentualen Anteil an Patienten, bei denen die ELISA-Testergebnisse positiv für Antikörper gegen Cimzia bewertet wurden und sind somit in hohem Maße von der Sensitivität und der Spezifität des Assays abhängig. Außerdem kann das Auftreten von Antikörpern in einem Assay durch zahlreiche andere Faktoren,

wie Probenhandhabung, Zeitpunkt der Probenahme, Begleitmedikation und Grunderkrankung beeinflusst werden. Deshalb ist ein Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Cimzia mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere TNF-Antagonisten nicht sinnvoll.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Certolizumab Pegol-Plasmakonzentrationen waren im Wesentlichen dosisproportional.

Die Pharmakokinetik, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurde, entsprach der gesunder Probanden.

Resorption

Nach subkutaner Applikation wurden maximale Certolizumab Pegol-Plasmakonzentrationen 54 bis 171 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Bioverfügbarkeit (F) von Certolizumab Pegol beträgt etwa 80 % (Bereich 76 % bis 88 %) nach s.c. Applikation im Vergleich zu i.v. Applikation.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) wurde in einer populationspharmakokinetischen Auswertung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auf 8,01 l geschätzt.

Biotransformation und Ausscheidung

Die PEGylierung, die kovalente Kopplung von PEG-Polymeren an Peptide, verzögert die Ausscheidung dieser Substanzen aus dem Blutkreislauf über eine Reihe von Mechanismen, u.a. einer reduzierten renalen Clearance, verringerter Proteolyse und einer reduzierten Immunogenität. Somit ist Certolizumab Pegol ein mit PEG konjugiertes Antikörper-Fab'-Fragment zur Verlängerung der terminalen Plasmaliminationshalbwertszeit von Fab' auf einen Wert, der mit einem vollständigen Antikörperprodukt vergleichbar ist. Die Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase ($t_{1/2}$) betrug für alle untersuchten Dosierungen etwa 14 Tage.

Die Clearance nach s.c. Applikation wurde bei einer populationspharmakokinetischen Auswertung bei einem Kollektiv mit rheumatoider Arthritis auf 21,0 ml/Stunde geschätzt, mit einer interindividuellen Variabilität von 30,8 % (CV) und einer „Inter-Occasion Variabilität“ (Variabilität für ein Individuum zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten) von 22,0 %. Die Anwesenheit von Certolizumab Pegol-Antikörpern führte zu einer etwa dreifachen Erhöhung der Clearance. Verglichen mit einer Person mit einem Körpergewicht von 70 kg ist die Clearance 29 % niedriger bzw. 38 % höher bei einzelnen RA-Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bzw. 120 kg.

Das Fab'-Fragment besteht aus Proteinverbindungen und es wird erwartet, dass es durch Proteolyse zu Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. Die dekonjugierte PEG-Komponente wird rasch aus dem Plasma ausgeschieden und in einem unbekannten Ausmaß über die Nieren ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine speziellen klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Certolizumab Pegol oder sei-

ner PEG-Fraktion durchgeführt. Eine populationspharmakokinetische Analyse bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen zeigte jedoch keinen Effekt auf die Kreatininclearance. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosisempfehlung bei mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung auszusprechen. Die Pharmakokinetik der PEG-Fraktion von Certolizumab Pegol sollte abhängig von der Nierenfunktion sein, wurde aber nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine speziellen klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Certolizumab Pegol durchgeführt.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wurden keine speziellen klinischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Eine populationspharmakokinetische Analyse bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, in der 78 Patienten (13,2 % des Kollektivs) 65 Jahre oder älter waren und der älteste Teilnehmer 83 Jahre, ergab jedoch keine Hinweise auf einen Alterseffekt.

Geschlecht

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Certolizumab Pegol. Da sich die Clearance mit abnehmendem Körpergewicht verringert, kann bei Frauen die systemische Exposition im Allgemeinen etwas höher sein.

Beziehung Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Auf Grundlage der Daten aus klinischen Phase II- und Phase III-Studien wurde ein Expositions-/Reaktions-Verhältnis zwischen der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Certolizumab Pegol während eines Dosisintervalls (C_{avg}) und der Wirksamkeit (ACR-20-Definition von Respondern) festgestellt. Die typische C_{avg} , die zur halbmaximalen Wahrscheinlichkeit des ACR-20-Ansprechens führt (EC50), betrug 17 µg/ml (95 % CI: 10–23 µg/ml).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die zulassungsrelevanten nicht-klinischen Sicherheitsstudien wurden bei Cynomolgus-Affen durchgeführt. Bei Ratten und Affen zeigten die histopathologischen Untersuchungen bei Dosen, die über den Dosen beim Menschen lagen, Zellvakuolisierung. Diese traten vorwiegend in den Makrophagen sowie bei einer Reihe von Organen (Lymphknoten, Injektionsstellen, Milz, Nebennieren, Gebärmutter, Zervix, Plexus choroideus des Gehirns und in den Epithelzellen des Plexus choroideus) auf. Wahrscheinlich war dieser Befund die Folge einer Zellaufnahme des PEG-Anteils. *In-vitro*-Funktionsstudien an humanen vakuolisierten Makrophagen zeigten, dass alle überprüften Funktionen unverändert blieben. Studien bei Ratten ließen erkennen, dass > 90 % des verabreichten PEG innerhalb von 3 Monaten nach Gabe einer Einzeldosis ausgeschieden wurden, und zwar mit dem Urin als Hauptausscheidungsweg.



Cimzia® 200 mg Injektionslösung

Certolizumab Pegol zeigt keine Kreuzreaktion mit TNF von Nagetieren. Deshalb wurden reproduktionstoxikologische Studien mit einem homologen Ratten-TNF erknennenden Reagenz durchgeführt. Der Stellenwert dieser Daten für die Beurteilung des Risikos für den Menschen ist möglicherweise begrenzt. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf das Wohlbefinden oder die Fruchtbarkeit der Muttertiere oder auf die embryo-fetalen, peri- und postnatalen Reproduktionsindizes bei Ratten beobachtet, wenn zur anhaltenden TNF α -Suppression ein Nagetier-Anti-Ratten-TNF α -PEGyliertes Fab' (cTN3 PF) verwendet wurde. Bei männlichen Ratten wurde eine reduzierte Spermienmotilität und tendenziell verringerte Spermienzahl beobachtet.

Verteilungsstudien haben gezeigt, dass der Übertritt von cTN3 PF über die Plazenta und die Muttermilch in den Blutkreislauf des Fötus und des Neugeborenen vernachlässigbar ist. Daten aus einem humanen *In-Vitro*-Plazentatransfermodell mit geschlossenem Kreislauf lassen einen geringen oder vernachlässigbaren Transfer in das fötale Kompartiment vermuten (siehe Abschnitt 4.6).

In präklinischen Studien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen nachgewiesen. Kanzerogenitätsstudien wurden mit Certolizumab Pegol nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein-Milliliter-Fertigspritze (Typ I Glas) mit einem Kolbenstopfen (Brombutyl-Gummi), die 200 mg Certolizumab Pegol enthält. Packung mit 2 Fertigspritzen und 2 Alkoholtupfern.
Mehrfachpackung mit 6 (3 Packungen zu je 2) Fertigspritzen und 6 (3 Packungen zu je 2) Alkoholtupfern.
Mehrfachpackung mit 10 (5 Packungen zu je 2) Fertigspritzen und 10 (5 Packungen zu je 2) Alkoholtupfern.
Packung mit 2 Fertigspritzen mit Nadel-schutzsystem und 2 Alkoholtupfern (nur zur Anwendung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Gebrauchsinformation enthält umfassende Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Fertigspritze Cimzia.

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalverwendung vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-4848
Telefax: 02173/48-4841

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt