

# CIMZIA<sup>®</sup>, Pulver

## **Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Certolizumab pegol.

*Hilfsstoffe:* Durchstechflasche mit Pulver: Saccharose, Polysorbat 20 (Polysorbat 20 kann mit gentechnisch verändertem Mais hergestellt werden).  
Durchstechflasche mit Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

## **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Jede Durchstechflasche mit Cimzia enthält 200 mg Certolizumab pegol als Pulver.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 200 mg/ml Certolizumab pegol.

## **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Cimzia ist indiziert zur Induktion eines klinischen Ansprechens sowie zur Aufrechterhaltung eines klinischen Ansprechens und einer Remission bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Behandlung nicht ausreichend angesprochen haben.

## **Dosierung/Anwendung**

Jede Durchstechflasche Cimzia ist vor Gebrauch mit 1 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren und per subkutaner Injektion zu verabreichen.

### Erwachsene (ab 18 Jahren):

Cimzia ist zur subkutanen Anwendung bei Erwachsenen bestimmt; für Kinder (0-17 Jahre) liegen keine Untersuchungen vor.

Cimzia sollte wie folgt dosiert werden: 400 mg in Woche 0, 2 und 4, danach alle 4 Wochen 400 mg.

### Kinder (0-17 Jahre):

Die Anwendung, Sicherheit und Wirksamkeit von Cimzia bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht geprüft worden.

### Senioren (> 65 Jahre):

Bei der Behandlung älterer Patienten ist Vorsicht geboten. Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Morbus-Crohn-Patienten liegen Daten in begrenztem Umfang vor; eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte allerdings keine Alterseffekte.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Nierenfunktionsstörung:

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol wurden keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt. Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte jedoch keine von der Kreatinin-Clearance abhängigen Effekte; d.h. eine Nierenfunktionsstörung hat wahrscheinlich keine signifikanten Auswirkungen.

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht erforderlich.

#### Leberfunktionsstörungen:

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol wurden keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt. Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse liess keine Rückschlüsse bezüglich der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung zu, da diese Analyse nur eine geringe Anzahl von Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen umfasste. Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

#### Dauer der Behandlung:

Für eine Behandlung, die über 6 Monate hinausgeht, ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Cimzia bisher nicht ausreichend belegt.

#### ***Kontraindikationen***

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, so darf keine Behandlung mit Cimzia aufgenommen werden.

Mässige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV).

#### ***Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen***

##### Infekte

Die Patienten sind vor, während und nach der Behandlung mit Cimzia

sorgfältig in Bezug auf Infekte wie z.B. eine Tuberkulose zu überwachen; hierbei ist die lange Halbwertszeit des Präparats zu berücksichtigen. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, die Immunsuppressiva einschliesslich Anti-TNF-Präparaten erhielten, wurden sehr seltene Fälle einer Reaktivierung der Hepatitis B (HBV) berichtet. Patienten, bei denen ein Risiko für eine HBV-Infektion besteht, sollten sowohl während des gesamten Therapieverlaufs als auch mehrere Monate nach Absetzen der Therapie auf vorbestehende Anzeichen einer HBV-Infektion untersucht werden.

Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven Infekten, einschliesslich chronischer oder lokalisierter Infektionen, sollte keine Therapie mit Cimzia begonnen werden bis die Infektionen unter Kontrolle sind.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Cimzia eine neue Infektion auftritt, sollten sorgfältig überwacht werden.

Tritt bei einem Patienten eine neue schwere Infektion auf, so sollte die Behandlung mit Cimzia abgesetzt werden, bis die Infekte unter Kontrolle sind. Bei Patienten, deren Anamnese häufig wiederkehrende Infekte aufweist oder Grunderkrankungen, die für Infekte prädisponieren, sollte der Arzt den Einsatz von Cimzia sorgfältig abwägen.

Bei Patienten, die Anti-TNF-Präparaten wie Cimzia erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose (auch miliare) sowie andere opportunistische Infektionen, z.B. mit *Pneumocystis carinii* und Herpes zoster sowie auch einige Todesfälle berichtet.

Eine grosse Anzahl dieser berichteten schweren Infektionen traten bei Patienten mit einer immunsuppressiven Begleittherapie auf, die sie zusätzlich zu ihrem Morbus Crohn möglicherweise für Infekte prädisponiert.

Vor Beginn einer Therapie mit Cimzia sind alle Patienten sowohl auf eine aktive als auch auf eine inaktive (latente) Tuberkulose-Infektion zu untersuchen. Diese Untersuchung sollte eine ausführliche Anamnese umfassen, die auf die persönliche Krankengeschichte in Bezug auf Tuberkulose oder eventuelle frühere Kontakte zu Patienten mit aktiver Tuberkulose sowie auf eine vorhergehende und/oder aktuelle immunsuppressive Therapie eingeht. Bei allen Patienten sollten geeignete Screening-Tests, d.h. ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgenuntersuchung des Thorax, durchgeführt werden. Die verschreibenden Ärzte werden auf das Risiko falsch negativer Ergebnisse

beim Tuberkulin-Hauttest hingewiesen, welche insbesondere bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen oder Immunschwäche auftreten können.

Bei der Diagnose einer latenten Tuberkulose ist vor Beginn der Behandlung mit Cimzia eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe einzuleiten. Dabei sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Cimzia sehr sorgfältig abgewogen werden.

Patienten sollten dazu angehalten werden, bei Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die auf eine mögliche Tuberkulose-Infektion hindeuten (z.B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber) einen Arzt zu konsultieren.

#### Neurologische Ereignisse

Der Einsatz von Anti-TNF-Präparaten wurde in seltenen Fällen mit einer Verschlimmerung der klinischen Symptome und/oder der radiographischen Anzeichen einer demyelinisierenden Erkrankung in Verbindung gebracht. Bei der Erwägung einer eventuellen Anwendung von Cimzia bei Patienten mit vorbestehenden oder vor kurzem aufgetretenen demyelinisierenden ZNS-Störungen sollten die verschreibenden Ärzte Vorsicht walten lassen. Bei mit Cimzia behandelten Patienten wurden seltene Fälle von neurologischen Störungen wie z.B. Anfallsleiden, optische Neuritis und periphere Neuropathie berichtet.

#### Hämatologische Ereignisse

In Zusammenhang mit Anti-TNF-Präparaten wurden seltene Fälle von Panzytopenien, wie z.B. aplastische Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse, die das hämatologische System betreffen, wie z.B. eine medizinisch signifikante Zytopenie (u.a. Leukopenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie) wurden in Zusammenhang mit Cimzia selten berichtet. Bei Patienten mit signifikanten hämatologischen Auffälligkeiten in der Krankengeschichte oder zum aktuellen Zeitpunkt ist in Bezug auf eine Behandlung mit Cimzia Vorsicht geboten. Alle Patienten sind dazu anzuhalten, bei Auftreten von Anzeichen bzw. Symptomen, die auf eine mögliche Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z.B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe) unverzüglich einen Arzt zu konsultieren. Bei Patienten mit nachgewiesenen signifikanten hämatologischen Auffälligkeiten sollte ein Absetzen der Behandlung mit Cimzia erwogen werden.

#### Überempfindlichkeit

Nach Verabreichung von Cimzia wurden in seltenen Fällen folgende Symptome berichtet, die möglicherweise eine Überempfindlichkeitsreaktion darstellen: Angiödeme, Dyspnoe, Hypotonie, Ausschläge, Serumkrankheit und Urtikaria. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte die Anwendung von Cimzia abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Zur Anwendung von Cimzia bei Patienten, die eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf ein anderes Anti-TNF-Präparat zeigten, liegen keine Daten vor; bei diesen Patienten ist entsprechende Vorsicht geboten.

#### Immunsuppression

Da TNF Entzündungen vermittelt und die zellulären Immunreaktionen moduliert, besteht die Möglichkeit, dass Anti-TNF-Präparate wie Cimzia sich auf die Abwehrkräfte gegen Infektionen und Malignome auswirken. Die Auswirkungen einer Behandlung mit Cimzia auf die Entstehung und den Verlauf von Malignomen sowie aktiven und/oder chronischen Infekten sind nicht vollständig geklärt. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cimzia bei Patienten mit Immunsuppression liegen keine Untersuchungen vor.

#### Malignome und lymphoproliferative Störungen

In kontrollierten klinischen Studien zu anderen Anti-TNF-Präparaten wurden bei den mit diesen Präparaten behandelten Patienten mehr Lymphome und andere Malignome beobachtet als in den jeweiligen Kontrollgruppen.

Die Häufigkeit war jedoch gering, und die Nachbeobachtungszeit war bei den Placebo-Patienten kürzer als bei den mit TNF-Antagonisten behandelten Patienten. Darüber hinaus wird die Risikoeinschätzung durch das Hintergrundrisiko für Lymphome bei mit Immunsuppressiva behandelten Patienten zusätzlich erschwert. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist ein mögliches Risiko für die Entstehung von Lymphomen oder anderen Malignomen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Patienten nicht auszuschließen.

Zu Patienten mit Malignomen in der Anamnese sowie zur Weiterbehandlung von Patienten, bei denen während der Behandlung mit Cimzia Malignome aufgetreten sind, liegen keine Studien vor. Deshalb ist bei diesen Patienten eine Behandlung mit Cimzia nur mit besonderer Vorsicht in Erwägung zu ziehen.

Im Zusammenhang mit dem Post-Marketing-Einsatz von Anti-TNF-

Präparaten bei rheumatoider Arthritis und anderen Indikationen, wurden Fälle von akuter und chronischer Leukämie berichtet. Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen möglicherweise ein höheres Risiko (bis 2 mal höher) für die Entwicklung einer Leukämie auf als die übrige Bevölkerung, dies auch ohne Behandlung mit Anti-TNF-Präparaten.

Bei Kindern und Jugendlichen ( $\leq 18$  Jahre), die eine Behandlung mit Anti-TNF-Präparaten erhielten, wurde maligne Tumore, davon einige mit tödlichem Verlauf, gemeldet. Etwa die Hälfte dieser Fälle waren Lymphome, inklusive Hodgkin's und non-Hodgkin's Lymphome. Die übrigen Fälle umfassten verschiedene andere maligne Tumore, einschliesslich seltener maligner Tumore, die üblicherweise im Zusammenhang mit Immunsuppression stehen und solche, die normalerweise nicht bei Kindern und Jugendlichen auftreten.

Die malignen Tumore traten median nach 30 Monaten Therapie (Bereich von 1 bis 84 Monate) auf. Die meisten Patienten erhielten gleichzeitig Immunsuppressiva. Bei diesen Fällen handelt es sich um Post-Marketing-Meldungen aus verschiedenen Quellen, inklusive Register und spontane Meldungen.

Cimzia ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

### Immunisierung

Zum Ansprechen auf Impfungen sowie zur sekundären Übertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit Cimzia behandelten Patienten liegen keine Daten vor. Lebendimpfstoffe bzw. attenuierte Impfstoffe sollten nicht zeitgleich mit Cimzia verabreicht werden.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonist kam es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und zu erhöhter Mortalität durch kongestive Herzinsuffizienz. Fälle von Verschlechterung von kongestiver Herzinsuffizienz wurden auch bei Patienten, die Cimzia erhielten, beobachtet. Cimzia sollte bei Patienten mit milder Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Fällen mit mässiger bis schwerer Herzinsuffizienz ist Cimzia kontraindiziert. Die Behandlung mit Cimzia muss abgebrochen werden bei Patienten, die neu eine Herzinsuffizienz entwickeln oder deren Symptome von Herzinsuffizienz sich

verschlimmern.

Es gab nur wenige Berichte von kardiovaskulären Vorkommnissen in den Studien zu Morbus Crohn. CIMZIA sollte bei älteren Patienten und bei solchen mit Risikofaktoren, die für kardiovaskuläre oder entzündliche Erkrankungen prädisponieren, vorsichtig angewendet werden.

#### Autoimmunität

Durch die Behandlung mit Cimzia kann es zur Bildung von Autoantikörpern sowie in seltenen Fällen zur Ausbildung eines Lupus-ähnlichen Syndroms kommen. Zeigt ein Patient nach der Behandlung mit Cimzia Symptome, die auf ein mögliches Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten, so sollte die Therapie abgesetzt werden. Bei Patienten mit Lupus in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Zur Anwendung von Cimzia bei Patienten, die nach Anwendung eines anderen Anti-TNF-Präparats an Lupus oder anderen Autoimmunerkrankungen litten, liegen keine Daten vor.

#### Gleichzeitige Anwendung mit Anakinra

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra (einem Interleukin-1-Antagonisten) und Etanercept, einem anderen Anti-TNF-Präparat, ernsthafte Infektionen beobachtet; dabei war im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Etanercept kein grösserer Nutzen erkennbar. Die Art der unerwünschten Ereignisse, welche bei der kombinierten Anwendung von Etanercept und Anakinra zu beobachten waren, lässt vermuten, dass ähnliche Toxizitäten auch bei einer Kombination von Anakinra mit anderen TNF-Antagonisten auftreten können. Zur Anwendung von Cimzia in Kombination mit Anakinra liegen keine Untersuchungen vor; sie ist deshalb nicht zu empfehlen.

#### aPPT-In-Vitro-Teste

Certolizumab pegol kann mit gewissen aPTT-Testen interferieren. Die aPTT-Testresultate sollten deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.

Bei den folgenden Reagentien tritt KEINE Beeinflussung der aPTT-Testresultate auf: Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FS activated PTT, Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FSL Activated PTT, Hemosil<sup>™</sup> SynthAFax, Hemosil<sup>™</sup> SynthASil, Platelin<sup>®</sup> LS (auch als TriniCLOaPTT HS vertrieben).

#### Dünndarmobstruktion

Das Ausbleiben eines Ansprechens auf die Behandlung eines Morbus Crohn könnte durch das Vorliegen einer fixierten fibrotischen Striktur bedingt sein, welche eine chirurgische Behandlung erfordern könnte.

### Aeltere Patienten

Bei der Behandlung über 60-jähriger Patienten ist Vorsicht geboten, insbesondere bezüglich Auftretens von Infektionen.

### **Interaktionen**

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Certolizumab pegol durch Begleitmedikationen wie z.B. Kortikosteroide, Aminosalicylsäure (und Analoge) oder Antiinfektiva. Eine gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol. Laut Vorhersage führen diese bei einem typischen Morbus-Crohn-Patienten kaukasischer Ethnie mit zu einer Abnahme von  $C_{max}$  um 6% sowie zu einem Anstieg von  $C_{T_{al}}$  um 13%, ohne Auswirkungen auf die  $AUC_T$  im „steady state“.

Die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol wurde in einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an 16 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, die Methotrexat in stabiler Dosierung (zwischen 5 und 17,5 mg pro Woche) erhielten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Certolizumab pegol und Methotrexat zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Methotrexat, während die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol mit der zuvor bei gesunden Probanden beobachteten vergleichbar war.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

In tierexperimentellen Untersuchungen mit Ratten von bis zu 100 mg/kg eines pegylierten Fab Fragmentes eines Nager-anti-murinen Antikörpers (cTN3 PF) ähnlich Certolizumab pegol wurden keine Anzeichen von maternaler Toxizität oder Teratogenität beobachtet. Im Zuge einer embryofötalen Entwicklungsstudie traten bei 20 mg/kg spontane Missbildungen der Niere auf, die in den historischen Kontrollen nicht aufscheinen aber nicht dosisabhängig waren.

Es wurden Auswirkungen auf Messgrößen für Spermienmotilität und ein Trend für eine reduzierte Spermienzahl bei männlichen Nagern beobachtet, jedoch ohne erkennbare Auswirkung auf die Fruchtbarkeit. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Es liegen keine kontrollierten Studien mit Schwangeren vor. Auf Grund seiner

inhibitorischen Wirkung auf TNF- $\alpha$  könnte sich Certolizumab pegol bei einer Anwendung während der Schwangerschaft auf die normalen Immunreaktionen beim Neugeborenen auswirken. Cimzia sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig. Frauen im gebärfähigen Alter wird dringend empfohlen, durch geeignete empfängnisverhütende Massnahmen einer Schwangerschaft vorzubeugen und diese nach Ende der Behandlung mit Cimzia noch mindestens 4 Monate lang anzuwenden.

#### *Stillzeit*

In Tierstudien wurde ein Transfer von cTN3 PF in die Muttermilch von Ratten mit einer Milch-Plasma Ratio von ca. 10 % gemessen. Es ist nicht bekannt, ob Certolizumab pegol über die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Es wird daher empfohlen, Cimzia während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

#### ***Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen***

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

#### ***Unerwünschte Wirkungen***

Insgesamt 1350 Probanden mit Morbus Crohn wurden mit Cimzia bei einer Dosierung von 400 mg behandelt; 426 Probanden erhielten ein Placebo. Von den 1350 Morbus-Crohn-Patienten, die 400 mg Cimzia erhielten, wurden 498 über einen Zeitraum von 6 Monaten und 122 über 12 Monate behandelt. Die Dosierungsgruppe mit 400 mg Cimzia umfasst sämtliche Ereignisse im Zusammenhang mit Probanden, die im Rahmen von PRECiSE drei Injektionen Cimzia gefolgt von Placebo erhielten.

Von den Probanden waren ca. 57% weiblich und 43% männlich; 94% waren von kaukasischer Ethnie. Die Mehrzahl der Patienten in der aktiven Gruppe war im Alter zwischen 18 und 64 Jahren.

Die schwersten unerwünschten Reaktionen waren Infektionen und Malignome (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen"). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in kontrollierten klinischen Studien mit Cimzia waren Kopfschmerzen (12% Cimzia, 17,1% Placebo), Nasopharyngitis (8,9% Cimzia, 7,7% Placebo) und eine Verschlimmerung des Morbus Crohn (8,9% Cimzia, 10,8% Placebo).

Der Anteil der Patienten, die auf Grund unerwünschter Ereignisse die Behandlung im Rahmen der kontrollierten klinischen Studien abbrachen, betrug bei Cimzia 8,2% und bei Placebo 6,4%. Die häufigsten

unerwünschten Ereignisse, die zu einem Absetzen von Cimzia führten, waren eine Verschlimmerung des Morbus Crohn (2,4% Cimzia, 2,1% Placebo), perianale Abszesse (0,8 % Cimzia, 0,3 % Placebo), Herpes zoster (0,6 % Cimzia, 0 % Placebo) und Schmerzen im Unterbauch (0,4 % Cimzia, 0,3 % Placebo).

Die nachfolgend aufgeführten Daten beinhalten darüber hinaus Daten aus abgeschlossenen Studien zur rheumatoiden Arthritis (337 Probanden erhielten 400 mg und 323 Probanden erhielten ein Placebo) und von 12 gesunden Freiwilligen, die mit 400 mg behandelt wurden, sowie medizinisch relevante unerwünschte Reaktionen aus offenen klinischen Folgestudien zu Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit Cimzia behandelten Patienten häufiger auftraten als bei Patienten mit Placebo, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten angeordnet (sehr häufig: > 10 %; häufig: > 1 – 10 %; gelegentlich: > 0,1 – 1 %; selten: > 0,01 – 0,1 %; sehr selten; < 0,01 %).

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien

| <b>Systemorganklasse</b> | <b>Häufigkeit</b> | <b>Unerwünschte Ereignisse</b>   |
|--------------------------|-------------------|--|
| Infektionen              | Häufig            | <u>Virale Infektionen (einschl. Herpes, Papillomavirus und Influenza), bakterielle Infektionen (einschl. Tuberkulose und Abszesse)</u> |
|                          | Gelegentlich      | <u>Pilzinfektionen (einschl. systemische und opportunistische), Sepsis (einschl. Multi-Organversagen)</u>                              |
| Neoplasmen               | Gelegentlich      | <u>Solide Organtumoren, gastrointestinale Tumoren, benigne Tumoren und Zysten (einschl. Hautpapillome)</u>                             |

|                                       |              |  |
|---------------------------------------|--------------|--|
|                                       | Selten       | Hämatologische und lymphatische Malignome, nicht-Melanom-Hautkrebs, Melanom  |
| Blut- und Lymphsystem                 | Häufig       | Leukopenie, Lymphozytopenie, Anämie, Neutropenie   |
|                                       | Gelegentlich | Lymphadenopathie, Splenomegalie, Erythrozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytose, Eosinophilie  |
|                                       | Selten       | Lymphadenitis, Panzytopenie  |
| Immunsystem                           | Gelegentlich | Überempfindlichkeit (einschl. anaphylaktischer Schock), allergische Störungen (einschl. multiple Allergien), positive Autoantikörper, Vaskulitiden |
|                                       | Selten       | Lupus erythematosus, Serumkrankheit, Sarkoidose, angioneurotisches Oedem, Panniculitis (inkl. Erythema nodosum)                                    |
| Endokrine Störungen                   | Selten       | Schilddrüsenerkrankungen   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Gelegentlich | Appetitstörungen (einschl. Anorexie), Gewichtsveränderungen, Elektrolytstörungen   |
|                                       | Selten       | Veränderte Blutglykosewerte, Dyslipidämie, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie, Hämosiderose  |
| Psychiatrische Störungen              | Gelegentlich | Angst- und Stimmungsstörungen (einschl. assoziierte Symptome),   |
|                                       | Selten       | Aggression, emotionale Störungen, Halluzinationen, Suizidversuch   |
| Nervensystem                          | Häufig       | Kopfschmerzen (einschl. Migräne), Schwindel, sensorische Störungen   |
|                                       | Gelegentlich | Tremor, Schlafstörungen, periphere Neuropathie   |
|                                       | Selten       | Ageusie, Amnesie, Koordinationsstörungen, extrapyramidale Störungen,   |

|                             |              |   |
|-----------------------------|--------------|---|
|                             |              | Anfälle (einschliesslich Grand Mal),<br>Demyelinisierungsstörungen (einschl. Hirnnerven-Neuritis),<br>Akustikus Neuritis, Trigeminus-Neuritis   |
| Augen                       | Gelegentlich | Entzündungen der Augen und der Augenlider, Sehstörungen),<br>Störungen des Tränenflusses  |
|                             |              |   |
| Ohr und Innenohr            | Gelegentlich | Schwindel, Hörverlust, Tinnitus   |
| Herz                        | Gelegentlich | Palpitationen, ischämische koronare Herzerkrankungen (einschl. Myokardinfarkt, Angina pectoris), Arrhythmien (einschl. Vorhofflimmern)  |
|                             | Selten       | plötzlicher Herztod, Kardiomyopathien (einschl. Herzversagen), Perikarditis, AV-Block   |
| Gefässe                     | Gelegentlich | Hitzewallungen, Hypertonie, Hypotonie, Hämorrhagie oder Blutungen (beliebiger Bereich), Hyperkoagulation (einschl. Lungenembolie, Thrombophlebitis), Synkope (einschl. Bewusstseinsverlust), Ödeme (einschl. peripher, fazial), Hämatome, Petechien |
|                             | Selten       | Arteriosklerose, Schock, Schlaganfall   |
| Atmungsorgane               | Gelegentlich | Dyspnoe, Pleuraerguss (und assoziierte Symptome)<br>Kongestion und Entzündung der Atemwege, Asthma und assoziierte Symptome, Husten   |
|                             | Selten       | nasale Ulzera, interstitielle Lungenerkrankung  |
| Gastrointestinale Störungen | Häufig       | Anzeichen und Symptome (einschl. Stenose) von Morbus Crohn, Erbrechen, Übelkeit   |
|                             | Gelegentlich | (aphthöse) Stomatitis, Blähungen, Glossitis, Dyspepsie, Entzündungen des  |

|                     |              |   |
|---------------------|--------------|---|
|                     |              | <u>Verdauungstrakts (beliebige Stelle), oropharyngeale Trockenheit, gastrointestinale Ulzeration und Perforation, intestinale Obstruktion, Analfissuren, Aszites</u>  |
|                     | Selten       | <u>Gastrointestinale Fisteln, (Sub-)Ileus</u>   |
| Leber und Galle     | Häufig       | <u>Hepatitis (einschl. erhöhte Leberenzymwerte)</u>   |
|                     | Selten       | <u>Gelbsucht, Hepatopathien (einschl. Zirrhose), Cholelithiasis</u>   |
| Haut                | Häufig       | <u>Hautausschlag, Pruritus</u>  |
|                     | Gelegentlich | <u>Alopezie, Hyperhidrose, Urtikaria (auch generalisierte), Akne, Dermatitis und Ekzeme (auch allergische), Hauttrockenheit, Psoriasis, Rosacea, Erythema nodosum, Hypotrichose photosensible Ausschläge, Störungen der Schweißdrüsen, Hautulzera</u> |
|                     | Selten       | <u>Akute febrile neutrophile Dermatose, bullöse Erkrankungen, photosensible Ausschläge, Pityriasis rosea, Hautverfärbungen</u>  |
| Muskelskelettsystem | Häufig       | <u>Anzeichen und Symptome von Rheumatoide Arthritis</u>   |
|                     | Gelegentlich | <u>Arthralgie, Myalgie, Muskelstörungen</u>   |
|                     | Selten       | <u>Dupuytren'sche Kontraktur</u>  |
| Nieren und Harnwege | Gelegentlich | <u>Blasen- und urethrale Symptome, abweichende Urinanalysewerte, beeinträchtigte Nierenfunktion, Nephrolithiasis</u>  |
|                     | Selten       | <u>Hämaturie, Nephropathie (einschl. Nephritis)</u>   |

|  |              |  |
|--|--------------|--|
|  |              |  |
| Schwangerschaft,<br>Wochenbett und<br>perinatale<br>Beschwerden                | Selten       | Spontanabort   |
| Reproduktionssystem<br>und Brust   | Gelegentlich | <u>Störungen des<br/>Menstruationszyklus und der<br/>Regelblutung (einschl.<br/>Amenorrhoe),<br/>Brusterkrankungen,</u>  |
|  | Selten       | <u>Balanitis, sexuelle Dysfunktion,<br/>vaginaler Ausfluss,<br/>Azoospermie</u>  |
| <u>Allgemeine Störungen<br/>und Reaktionen an der<br/>Verabreichungsstelle</u> | Häufig       | <u>Erschöpfung, Pyrexie,<br/>Asthenie, Schmerzen oder<br/>Juckreiz (beliebige Stelle),<br/>Reaktionen an der<br/>Verabreichungsstelle sind<br/>Schmerzen und Rötung,<br/>Blutungen, Pruritus, Ödeme,<br/>Irritationen, Verfärbungen,<br/>Nekrosen,<br/>Phlebitis und Ulzera,</u> |
|  | Gelegentlich | <u>Unwohlsein, grippeähnliche<br/>Erkrankungen, Erkältungen,<br/>beeinträchtigte Heilung,<br/>Nachtschweiss, Fisteln<br/>(beliebige Stelle)</u>  |
|  | Selten       | Kältegefühl  |
| Untersuchungen   | Gelegentlich | <u>Verlängerte Gerinnungszeit ,<br/>Alkaline Phosphatase erhöht</u>  |
|  | Selten       | <u>Harnsäure erhöht</u>  |

In klinischen Studien sind in seltenen Fällen Blasenbildung, Verletzungen, Erstickung und Ermüdungsbrüche aufgetreten.

#### Infektionen

Die Inzidenz von Infektionen in kontrollierten klinischen Studien zu Morbus Crohn betrug bei den mit Cimzia behandelten Patienten 35,8% und bei den mit Placebo behandelten Patienten 30,5%. Bei diesen Infektionen handelte es sich in erster Linie um Nasopharyngitis (8,9% Cimzia, 7,7% Placebo), Harnwegsinfekte (4,8% Cimzia, 5,2% Placebo), Infektionen der oberen Atemwege (4,0% Cimzia, 2,3% Placebo) und Influenza (3,1% Cimzia, 4,5%

Placebo). Die Inzidenz von gastrointestinalen Abszessen betrug bei Cimzia 3,8% und bei Placebo 1,2%. In placebokontrollierten klinischen Studien betrug die Infektionsrate bei den mit Cimzia behandelten Patienten 1,053 pro Patientenjahr und bei den Placebo-Patienten 1,065 pro Patientenjahr.

#### Malignome

In klinischen Studien zu Morbus Crohn betrug die Gesamtinzidenz aller Malignome bei den mit Cimzia behandelten Patienten 0,5% und bei den Placebo-Patienten 0,5%. Der einzige Fall eines Lymphoms trat bei einem mit Placebo behandelten Patienten auf. Die Inzidenzrate für das erste Auftreten aller Malignome einschliesslich Lymphome (jeweils pro 10.000 Patiententage) in der Morbus-Crohn-Sicherheitspopulation betrug 0,54 für Placebo (N=426) gegenüber 0,24 für Cimzia 400 mg (N=1350) und 0,22 für Cimzia in beliebiger Dosierung (N=1564). Darüber hinaus wurde mehr als 10 Monate nach der zweiten und letzten Cimzia-Dosis ein metastasierendes Lungenkarzinom festgestellt.

Die Inzidenzrate für das erste Auftreten (jeweils pro 10.000 Patiententage) aller Ereignisse der Systemorganklasse „Neoplasmen, gut- und bösartige (einschliesslich Zysten und Polypen)“ in der Rheumatoide-Arthritis-Population betrug 0,26 für Placebo (N=323) gegenüber 0,76 für Cimzia 400 mg (N=337) und 1,24 für Cimzia in beliebiger Dosierung (N=605).

#### Kongestive Herzinsuffizienz

Neun Fälle von Herzinsuffizienz unter Cimzia wurden berichtet (keine unter Placebo), alle bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, wobei drei davon wegen kardialer Ursache starben (Inzidenzrate 0.20 pro 100 Patientenjahren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis). Einer dieser Patienten wies Herzinsuffizienz in der Anamnese auf. Alle ausser einem der anderen Patienten wiesen prädisponierende Faktoren für Herzerkrankungen auf und vier nahmen gleichzeitig COX-2-Hemmer. Zusätzlich scheint ein Todesfall wegen Herzstillstand bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis, auch mit Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz verbunden gewesen zu sein.

#### Antikörper gegen Certolizumab pegol

Der Gesamt-Prozentsatz der antikörper-positiven Patienten war gering (7,9% bei Patienten mit kontinuierlicher Cimzia-Exposition; bei ca. 80% zeigte sich in vitro eine Neutralisierung). Es zeigte sich keine offensichtliche Korrelation zwischen der Bildung von Antikörpern und den unerwünschten Ereignissen

bzw. der Wirksamkeit. Vor Behandlungsbeginn (Baseline) wiesen die Patienten, die begleitend mit Immunsuppressiva behandelt wurden, eine geringere Antikörperbildung auf als die Patienten, die keine Immunsuppressiva erhielten (3,3% gegenüber 11,1%).

Gemäss der klinischen Praxis soll der Arzt, bzw. die Ärztin einen Abbruch der Cimziabehandlung in Erwägung ziehen bei den Patienten, die keine zufriedenstellende Kontrolle ihrer durch Morbus Crohn verursachten Beschwerden erzielen.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden bei antikörper-positiven Patienten (N = 100) mit einer um mindestens 3% höheren Inzidenz berichtet als bei antikörper-negativen (N = 1242): Unterbauchschmerzen, Arthralgie, periphere Ödeme, Erythema nodosum, Erytheme an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen in den Extremitäten und Infektionen der oberen Atemwege.

#### Autoantikörper

In klinischen Studien zu Morbus Crohn ergaben sich bei 3,7% der mit Cimzia behandelten Patienten bzw. bei 1,7% der Placebo-Patienten, die negative Baseline-ANA-Titer aufwiesen, im Verlauf der Studien positive Titer. Die entsprechenden Werte für Anti-dsDNA betragen 1,2% für die mit Cimzia behandelten Patienten bzw. 1,8% für die Placebo-Patienten.

#### **Überdosierung**

Es wurde kein Fall von Überdosierung bekannt.

Die maximale verträgliche Dosis von Certolizumab pegol wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Dabei wurden mehrfache Dosen von bis zu 800 mg (s.c.) bzw. 20 mg/kg (i.v.) verabreicht und gut vertragen. Im Falle einer Überdosierung empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung der Patienten auf eventuelle unerwünschte Reaktionen oder Wirkungen, sowie die sofortige Einleitung einer entsprechenden symptomatischen Behandlung.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: L04AB05

Certolizumab pegol ist ein Fab'-Fragment eines rekombinanten, humanisierten Antikörpers. Das Fab'-Fragment wird in *Escherichia coli*

gebildet und dann gereinigt und an Polyethylenglykol (PEG) konjugiert.

*Wirkungsmechanismus:*

Certolizumab pegol besitzt eine hohe Affinität zu humanem TNF- $\alpha$  mit einem KD-Wert von 90pM. TNF- $\alpha$  ist ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin, das bei Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt.

Certolizumab pegol besitzt eine selektive neutralisierende Wirkung auf TNF- $\alpha$  (IC<sub>90</sub> von 4 ng/ml bei der Hemmung des humanen TNF- $\alpha$  in einem in vitro L929 murinen Fibrosarcoma-Zytotoxizitätsassay), neutralisiert aber Lymphotoxin- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ) nicht.

Certolizumab pegol besitzt nachweislich eine dosisabhängige neutralisierende Wirkung auf membranassoziiertes und lösliches humanes TNF. Eine Inkubation von Monozyten mit Certolizumab pegol führte zu einer dosisabhängigen Hemmung von LPS-induziertem TNF- $\alpha$  sowie zur Bildung von IL-1 $\beta$  in humanen Monozyten.

Certolizumab pegol besitzt keine Fc-Region ("fragment crystallizable"), wie sie in einem vollständigen Antikörper normalerweise vorhanden ist; es bildet deshalb kein Komplement und verursacht keine antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität. Es führt *in-vitro* nicht zur Apoptose in humanen, peripheren, aus dem Blut gewonnenen Monozyten oder Lymphozyten oder zu einer Degranulation von Neutrophilen.

*Pharmakodynamik:*

Erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel werden mit der Pathologie von Morbus Crohn in Verbindung gebracht. In den von Morbus Crohn betroffenen Bereichen der Darmwände wird TNF- $\alpha$  in hohem Masse exprimiert; die fäkale Konzentration von TNF- $\alpha$  bei Morbus-Crohn-Patienten spiegeln nachweislich den klinischen Schweregrad der Erkrankung wider. Nach der Behandlung mit Certolizumab pegol kam es bei Morbus-Crohn-Patienten zu einer Abnahme des Spiegels von C-reaktivem Protein (CRP), dem Akute-Phase-Marker von Entzündungen.

*Klinische Wirksamkeit:*

Die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cimzia erfolgte im Rahmen zweier doppelblinder, randomisierter, placebokontrollierter Studien an Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit aktivem, mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, d.h. mit einem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von 220-450 (jeweils einschliesslich). Cimzia wurde in beiden Studien

bei einer Dosierung von 400 mg subkutan verabreicht. Dabei war eine stabile Begleitmedikation gegen Morbus Crohn erlaubt.

### Studie I

Bei der Studie I (PRECiSE 1) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an 662 Patienten mit aktivem Morbus Crohn. Cimzia bzw. Placebo wurde in den Wochen 0, 2 und 4, danach alle 4 Wochen bis zur Woche 24 verabreicht. Das klinische Ansprechen (Response) definierte sich als eine Abnahme des CDAI-Werts um mindestens 100 Punkte, eine klinische Remission als absoluter CDAI-Wert von 150 oder weniger. Drei Patienten wurden von der Intent-to-treat- (ITT-) Analyse ausgeschlossen; bei zwei für Cimzia randomisierten Patienten erfolgte keine Dosierung; ein für Placebo randomisierter Patient wurde ausgeschlossen.

Die Ergebnisse in Bezug auf das klinische Ansprechen (Response) sind in Tabelle 2 dargestellt. Der Wirkungseintritt von Cimzia erfolgte in Woche 2. In Woche 6 war die Anzahl der Responder im Vergleich zu Placebo klinisch signifikant; d.h. ein klinisches Ansprechen wurde erzielt. Weiterhin war die Anzahl der Responder sowohl in Woche 6 als auch in Woche 26 klinisch signifikant, was ein anhaltendes Ansprechen zeigte.

Tabelle 2: PRECiSE 1 – Klinisches Ansprechen; gesamte Studienpopulation

| Zeitpunkt   | Anzahl (%) der Responder<br>95%CI |                            |
|---|-----------------------------------|----------------------------|
|   | Placebo<br>(N = 328)              | Cimzia 400 mg<br>(N = 331) |
| <b>Woche 2</b>  |                                   |                            |
| N   | 326                               | 328                        |
| Responders  | 46 (14,1%)                        | 82 (25,0%) <sup>§</sup>    |
| 95%CI   | 10,3%, 17,9%                      | 20,3%, 29,7%               |
| <b>Woche 6 (Induktion)</b>                              |                                   |                            |
| N   | 325                               | 327                        |
| Responder   | 87 (26,8%)                        | 115 (35,2%)*               |
| 95%CI   | 22,0%, 31,6%                      | 30,0%, 40,3%               |
| <b>Woche 26</b>   |                                   |                            |
| N   | 327                               | 328                        |
| Responders  | 87 (26,6%)                        | 122 (37,2%)*               |
| 95%CI   | 21,8%, 31,4%                      | 32,0%, 42,4%               |
| <b>Wochen 6&amp;26<br/>(anhaltendes<br/>Ansprechen)</b> |                                   |                            |
| N   | 325                               | 325                        |
| Responder   | 52 (16,0%)                        | 75 (23,1%)*                |
| 95%CI   | 12,0%, 20,0%                      | 18,5%, 27,7%               |
| <sup>§</sup> p-Wert nicht berechnet                     |                                   |                            |
| * p-value < 0,05 logistischer Regressionstest           |                                   |                            |

Die Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden zum Baseline-Zeitpunkt hatte keine Auswirkungen auf das klinische Ansprechen auf Cimzia. Cimzia war wirksam in Bezug auf die Induktion und Aufrechterhaltung des Ansprechens in der Subpopulation der mit Infliximab vorbehandelten Patienten (Woche 6: 24,5% vs 20,0%; Wochen 6 und 26: 15,5% vs 10,6% für Cimzia bzw. Placebo).

Cimzia war wirksam in Bezug auf die Induktion und Aufrechterhaltung des Ansprechens in der Subpopulation der nicht mit Infliximab vorbehandelten Patienten (Woche 6: 39,7% vs 29,2%; Wochen 6 und 26: 26,3% vs 17,9% für Cimzia bzw. Placebo). Die Auswirkungen von Morbus Crohn auf den Patienten wurden im Verlauf der Studie mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens, des sog. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), sowie eines Fragebogens (SF-36) zum allgemeinen Gesundheitszustand bewertet.

Anhand des IBDQ (Gesamtwert  $\geq 16$  Punkte gegenüber Baseline) zeigte in den Wochen 6, 16 und 26 in der mit Cimzia 400 mg behandelten Gruppe ein grösserer Anteil der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung in Bezug auf das Behandlungsergebnis als in der Placebo-Gruppe.

Die mit 400 mg Cimzia behandelten Patienten wiesen in Woche 6, bzw. in den Wochen 6 und 26, im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Schmerzlinderung ( $p \leq 0,05$ ) gegenüber Baseline anhand des körperlichen Schmerzwerts im Fragebogen SF-36 auf.

#### Studie II:

Bei der Studie II (PRECiSE 2) handelte es sich um eine randomisierte Studie zum Behandlungsabbruch, die an 668 Patienten mit aktivem Morbus Crohn durchgeführt wurde. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten Cimzia 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4; die Bewertung des klinischen Ansprechens erfolgte in Woche 6. Das klinische Ansprechen (Response) definierte sich als eine Abnahme des CDAI-Werts um mindestens 100 Punkte, eine klinische Remission als absoluter CDAI-Wert von 150 oder weniger. Die Responder wurden zu einer Erhaltungstherapie mit Cimzia 400 mg oder Placebo alle 4 Wochen (beginnend mit Woche 8) bis zur Woche 24 randomisiert.

Patienten, die in Woche 6 kein Ansprechen zeigten (Non-Responder) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Drei Patienten wurden von der ITT-Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt 668 Patienten mit aktivem Morbus Crohn erhielten Cimzia 400 mg als Induktionstherapie nach dem Open-label-Prinzip.

Davon sprachen 428 (64,1%) auf die Behandlung an und wurden in Woche 6 für Placebo (212; ITT 210) bzw. Cimzia 400 mg (216; ITT 215) randomisiert; sie erhielten mindestens eine doppelblinde Injektion. Ein Wirkungseintritt zeigte sich in Woche 2.

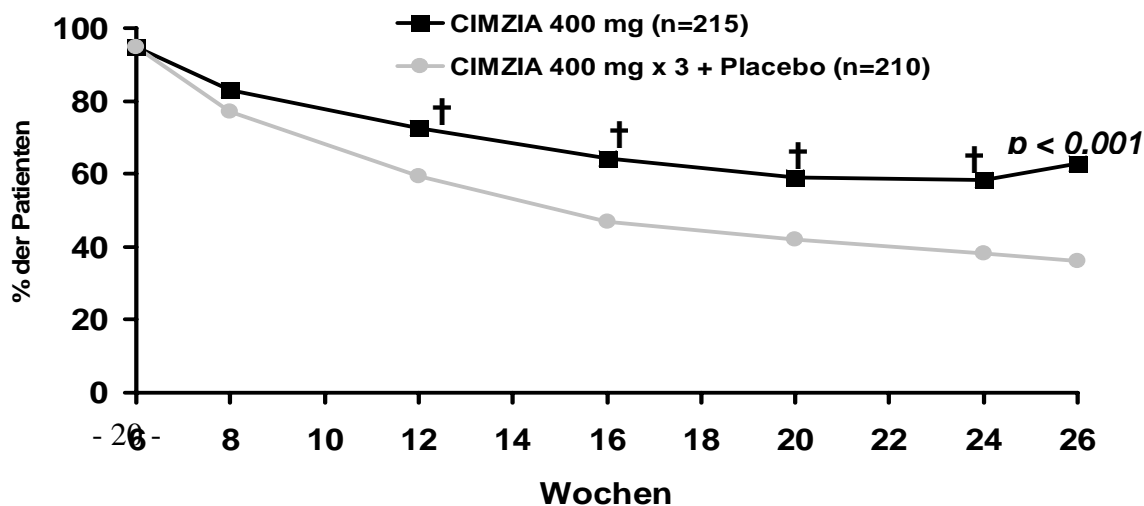
Von den Respondern in Woche 6 zeigten 45,1% ein klinisches Ansprechen in Woche 2.

Die Ergebnisse in Bezug auf das klinische Ansprechen (Response) bzw. Remission sind in Tabelle 3 dargestellt. In Woche 26 zeigte in der Cimzia-Gruppe ein signifikant höherer Anteil der Woche-6-Responder ein klinisches Ansprechen bzw. eine klinische Remission als in der Gruppe mit 3 Dosierungen Cimzia + Placebo.

Tabelle 3: PRECiSe 2 - Klinisches Ansprechen (Response) und klinische Remission in der Gesamt-Studienpopulation

| Zeitpunkt  | Klinisches Ansprechen (Response)<br>Anzahl (%) |                          | Klinische Remission<br>Anzahl (%)     |                          |
|--|--|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
|  | Cimzia 400 mg x3 + Placebo<br>N = 210          | Cimzia 400 mg<br>N = 215 | Cimzia 400 mg x3 + Placebo<br>N = 210 | Cimzia 400 mg<br>N = 215 |
| <b>Woche 26</b>  |  |                          |                                       |                          |
| Anhaltendes Ansprechen   |  |                          |                                       |                          |
| N  | 210  | 215                      | 210                                   | 215                      |
| Responder  | 76 (36,2%)                                     | 135 (62,8%)              | 60 (28,6%)                            | 103 (47,9%)              |
| 95% CI   | 29,7%, 42,7%                                   | 56,3%, 69,3%             | 22,5%, 34,7%                          | 41,2%, 54,6%             |
| p-Wert   |  | <0,001                   |                                       | <0,001                   |
| *Diese Tabelle bezieht sich ausschliesslich auf den doppelblinden Teil der Studie. |  |                          |                                       |                          |

Abbildung 1: PRECiSe 2 – Klinisches Ansprechen im zeitlichen Verlauf; gesamte ITT-Population



Die Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden zum Baseline-Zeitpunkt hatte keine Auswirkungen auf das klinische Ansprechen auf Cimzia. Cimzia war wirksam in Bezug auf die Aufrechterhaltung des Ansprechens bis zur Woche 26 sowohl in der Subpopulation der mit Infliximab vorbehandelten Patienten (44,2% vs 25,5% für Cimzia bzw. Placebo), als auch bei den nicht mit Infliximab vorbehandelten Patienten (68,7% bzw. 39,6%).

Die Auswirkungen von Morbus Crohn auf den Patienten wurden im Verlauf der Studie mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens, des sog. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), sowie eines weiteren Fragebogens (SF-36) zum allgemeinen Gesundheitszustand bewertet.

Anhand des IBDQ (Gesamtwert  $\geq 16$  Punkte gegenüber Baseline) zeigte in den Wochen 16 und 26 in der mit Cimzia 400 mg behandelten Gruppe ein grösserer Anteil der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung in Bezug auf das Behandlungsergebnis als in der Placebo-Gruppe.

Die mit 400 mg Cimzia behandelten Patienten wiesen in Woche 26 im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Schmerzlinderung ( $p \leq 0,05$ ) gegenüber Baseline anhand des körperlichen Schmerzwerts im Fragebogen SF-36 auf. Die Ergebnisse in Bezug auf die „körperliche Rollenerfüllung“ im Fragebogen waren bei Cimzia besser als bei Placebo; sie waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

#### Antikörper gegen Cimzia

Der Gesamt-Prozentsatz der antikörper-positiven Patienten war gering (7,9% bei Patienten mit kontinuierlicher Cimzia-Exposition; bei ca. 80% zeigte sich in vitro eine Neutralisierung). Es zeigte sich keine offensichtliche Korrelation zwischen der Bildung von Antikörpern und den unerwünschten Ereignissen bzw. der Wirksamkeit. Die Patienten in den klinischen Studien zu Morbus Crohn wurden zu mehreren Zeitpunkten auf Antikörper gegen Cimzia untersucht. Vor Behandlungsbeginn (Baseline) wiesen die Patienten, die begleitend mit Immunsuppressiva behandelt wurden, eine geringere Antikörperbildung auf als die Patienten, die keine Immunsuppressiva

erhielten (3,3% gegenüber 11,1%). Patienten mit Antikörpern gegen Certolizumab pegol weisen geringere Plasmakonzentrationen von Certolizumab pegol auf als Patienten ohne entsprechende Antikörper. Folgende unerwünschte Ereignisse wurden bei antikörper-positiven Patienten (N = 100) mit einer um mindestens 3% höheren Inzidenz berichtet als bei antikörper-negativen (N = 1242): Unterbauchschmerzen, Arthralgie, periphere Ödeme, Erythema nodosum, Erytheme an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen in den Extremitäten und Infektionen der oberen Atemwege.

### **Pharmakokinetik**

In drei Pharmakokinetik-Studien wurden insgesamt 78 gesunde Probanden mit Dosierungen von bis zu 800 mg Certolizumab pegol subkutan (s.c.) bzw. bis zu 10 mg/kg intravenös (i.v.) behandelt. Aus den Daten dieser Studien geht hervor, dass einzelne i.v.- bzw. s.c.-Dosierungen von Certolizumab pegol zu vorhersehbaren dosisabhängigen Plasmakonzentrationen führen, wobei eine lineare Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) bzw. der AUC (AUC = Area Under the Curve) für die Certolizumab-pegol-Plasmakonzentration/Zeit besteht. Patienten mit Morbus Crohn erhielten alle 4 Wochen Certolizumab pegol s.c. in Dosierungen von 100, 200 oder 400 mg sowie alle 2 Wochen 400 mg (3 Dosen), gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 400 mg alle 4 Wochen. Die Plasmakonzentrationen von Certolizumab pegol waren weitgehend dosisproportional; die Pharmakokinetik bei Morbus-Crohn-Patienten entsprach der bei den gesunden Probanden.

Die Auswertung der Pharmakokinetik von Certolizumab pegol erfolgte in einer studienübergreifenden populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse anhand der Daten von 1580 Probanden, darunter 1268 Morbus-Crohn-Patienten. Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse ergab, dass sich das Alter, das Geschlecht, die Kreatinin-Clearance und die Leukozytenzahl nicht auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol auswirkten.

Antikörper gegen Certolizumab pegol, wiederholte Verabreichung, Körpergewicht, Monozytenzahl, Anwendung von Immunsuppressiva, sowie Ethnizität waren Kovariablen, mit statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol. Dabei zeigte lediglich das Vorhandensein von Antikörpern eine Auswirkung von mehr als 30% auf  $C_{max}$  und/oder AUC. Keine der in der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse ermittelten Kovariablen erforderte eine Dosisanpassung.

### *Absorption*

Bei subkutaner Anwendung wurden Spitzen-Plasmakonzentrationen von Certolizumab pegol 54 - 171 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Bioverfügbarkeit (F) von Certolizumab pegol beträgt bei subkutaner Anwendung ca. 80% (Streuung: 76% - 88%) im Vergleich zur intravenösen Anwendung.

### *Distribution*

Das zentrale Verteilungsvolumen (V<sub>c</sub>) wurde in der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse auf 4,0 l geschätzt, mit einer interindividuellen Variabilität (% CV) von 16,9%. Die komparative Verteilung von Certolizumab pegol im Gewebe wurde bei Ratten nach einer einzelnen intravenösen Dosis bewertet. Die Gewebeverteilung von <sup>125</sup>I-CDP870 bei Ratten war ähnlich der eines humanisierten vollständigen IgG-Antikörpers über 48 Stunden. In einer zusätzlichen *Ex-vivo*-Studie wurde eine potenzielle Kreuzreaktivität von Certolizumab pegol mit Kryosektionen normaler menschlicher Gewebe untersucht. Certolizumab pegol zeigte keine Reaktivität mit einer festgelegten Standardauswahl normaler menschlicher Gewebe.

### *Metabolismus und Elimination*

Durch Pegylierung (kovalente Anbindung von PEG-Polymeren an Peptide) wird die Elimination dieser Einheiten aus dem Kreislauf durch verschiedene Mechanismen verzögert, wie z.B. eine geringere renale Clearance, verringerte Proteolyse und verminderte Immunogenität. Dem entsprechend handelt es sich bei Certolizumab pegol um ein Fab'-Fragment eines Antikörpers, das mit PEG konjugiert wurde, um die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit des Fab' derart zu verlängern, dass sie mit der eines Präparats aus vollständigen Antikörpern vergleichbar ist. Die terminale Eliminationshalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) betrug bei allen untersuchten Dosierungen ca. 14 Tage. Bei intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden lag die Clearance im Bereich zwischen 9,21 ml/h und 14,38 ml/h. Nach subkutaner Anwendung bei gesunden Freiwilligen betrug die Clearance zwischen 10,58 ml/h und 12,13 ml/h; in der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse wurde die Clearance in der Gesamtpopulation auf 17,25 ml/h geschätzt, bei einer interindividuellen Variabilität von 38,3% (CV) und einer „inter-occasion variability“ von 16,4%. Der Eliminationsweg von Certolizumab pegol wurde an menschlichen Probanden nicht untersucht.

### Linearität der PK-Werte

Die Plasmakonzentrationen von Certolizumab pegol waren weitgehend dosisproportional; die Pharmakokinetik bei Morbus-Crohn-Patienten

entsprach der bei den gesunden Probanden.

#### Beziehung(en) zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Eine Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde nicht nachgewiesen, da in Bezug auf die an PK/PD Modellen untersuchten Plasmakonzentrations-Effekte und Dosiseffekte kein Unterschied erkennbar war. Eine minimale wirksame Plasmakonzentration von Certolizumab pegol wurde nicht bestimmt.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

##### Nierenfunktionsstörung

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol wurden keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt. Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte jedoch keine von der Kreatinin-Clearance abhängigen Effekte; d.h. eine Nierenfunktionsstörung hat wahrscheinlich keine signifikanten Auswirkungen.

##### Leberfunktionsstörungen

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol wurden keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt. Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse liess keine Rückschlüsse bezüglich der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung zu, da diese Analyse nur eine geringe Anzahl von Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen umfasste.

##### Geriatrische Patienten

Spezielle klinische Studien mit älteren Probanden wurden nicht durchgeführt; die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte bei 1580 Patienten jedoch keine Alterseffekte.

##### Pädiatrische Patienten

Zur Anwendung von Certolizumab pegol bei Kindern liegen keine Untersuchungen vor.

##### Geschlecht

Spezielle klinische Studien zu den Auswirkungen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Certolizumab pegol wurden nicht durchgeführt; eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte bei 1580 Patienten jedoch keine Geschlechtseffekte.

##### Rasse / Ethnie

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse ergab für Kaukasier allgemein einen ca. 15% höheren Clearance-Wert als für Nicht-Kaukasier; dies ist klinisch nicht signifikant. Die pharmakokinetischen Parameter japanischer Probanden waren vergleichbar mit denen kaukasischer Probanden nach subkutaner Verabreichung in drei Dosierungsstufen im Rahmen einer Biovergleichbarkeits-Studie.

### ***Präklinische Daten***

Die Studien in Cynomolgus Affen zeigten, dass bei wiederholter Verabreichung leichte Veränderungen im Blutbild (kurzfristiges Absinken des Hämoglobin- und Hämatokritwertes sowie der roten Blutkörperchen), eine nur teilweise reversible Verlängerung der Prothrombin-Zeit (PT) und aktivierten Thrombinzeit (APTT) sowie eine teilweise reversible Vakuolisierung der Makrophagen im Bereich der Injektionsstellen und des lymphoretikulären Systems.

Cimzia zeigte in entsprechenden *in-vitro* und *in-vivo* Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial. Es wurden keine Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxizität, die in Ratten mit einem homologen Antikörper durchgeführt wurden, zeigten im Bereich der embryofötalen Entwicklung Missbildungen der Niere, die in den entsprechenden Kontrolldaten nicht aufscheinen, aber dosisunabhängig waren. Es gab keine Hinweise auf maternale Toxizität oder Teratogenität.

### ***Sonstige Hinweise***

#### *Inkompatibilitäten*

Cimzia darf nicht mit einem anderen Arzneimittel in derselben Spritze oder Durchstechflasche gemischt werden.

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Nach dem Rekonstituieren sollte Cimzia sofort verwendet bzw. bis zur Anwendung nicht länger als 2 Stunden bei Raumtemperatur (15-25°C) gelagert werden. Falls erforderlich kann das rekonstituierte Präparat in der Durchstechflasche im Kühlschrank (2-8°C) bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

#### *Besondere Lagerungsanweisungen*

Die Cimzia-Durchstechflaschen im Kühlschrank (2–8°C) lagern. Nicht

einfrieren.

### *Hinweise für die Handhabung*

Die Verpackung von Cimzia enthält das gesamte Zubehör, das zur Rekonstitution und Injektion des Präparats, wie unten beschrieben, benötigt wird. Am einfachsten ist Cimzia bei Raumtemperatur zu rekonstituieren.

### Rekonstitution

1. Für jede Anwendung müssen zwei Durchstechflaschen Cimzia rekonstituiert werden.
2. Jede Durchstechflasche mit Cimzia-Pulver ist unter angemessenen aseptischen Bedingungen mit dem Inhalt je einer Durchstechflasche mit Lösungsmittel zu rekonstituieren; dabei ist eine Spritze mit einer 20er-Nadel zu verwenden.
3. Die Cimzia-Durchstechflasche ist vorsichtig zu schwenken (nicht schütteln), so dass das gesamte Pulver mit dem Lösungsmittel in Berührung kommt. Danach die Durchstechflaschen ruhig stehen lassen, bis die Rekonstitution abgeschlossen ist (dies kann bis zu 30 Minuten dauern). Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar bis opaleszent, farblos bis blass und ohne sichtbare Partikel sein. Ansonsten darf sie nicht verwendet werden.
4. Nach der Rekonstitution kann Cimzia in der Durchstechflasche bis zur Anwendung 24 Stunden lang im Kühlschrank (2-8°C) gelagert werden.

### Anwendung

5. Wenn Cimzia zur Anwendung bereit ist, sollte es Raumtemperatur haben.
6. Unter Verwendung je einer neuen Spritze mit 20er-Nadel für jede Durchstechflasche ist die rekonstituierte Lösung zu entnehmen, d.h. man erhält 2 Spritzen mit je 1 ml Cimzia (200 mg).
7. Danach ist die 20er-Nadel durch eine 25er-Nadel zu ersetzen und der gesamte Inhalt einer jeden Spritze an verschiedenen Stellen am Bauch oder Oberschenkel subkutan zu injizieren.

### **Zulassungsnummer**

57'856 (Swissmedic)

### **Packungen**

1 Packung enthält:

- 2 Durchstechflaschen mit Pulver (Cimzia 200 mg)
- 2 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke)
- 2 Plastikspritzen
- 4 20-er Nadeln
- 2 25er-Nadeln
- 8 Alkoholtupfer [B]

**Zulassungsinhaberin**

UCB-Pharma AG, Bulle

**Stand der Information**

Februar 2010