

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kevzara 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kevzara 150 mg Injektionslösung im Fertigpen
Kevzara 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kevzara 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kevzara 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (131,6 mg/ml).

Kevzara 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (131,6 mg/ml).

Kevzara 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 200 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Kevzara 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 200 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose bis blassgelbe, sterile Lösung mit einem pH-Wert von etwa 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Kevzara ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).

Polymyalgia rheumatica

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankung, für die dieses Arzneimittel angewendet wird, erfahren ist. Alle Patienten sollten den Patientenpass erhalten.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis Sarilumab beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion.

Polymyalgia rheumatica

Die empfohlene Dosis Sarilumab beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Corticosteroiden, wonach Sarilumab als Monotherapie fortgesetzt werden kann.

Es liegen Daten von Patienten vor, die bis zu 1 Jahr lang behandelt wurden. Daher sollte sich die Behandlung über 52 Wochen hinaus nach Krankheitsaktivität, Ermessen des Arztes und Entscheidung des Patienten richten.

Dosisanpassungen

Rheumatoide Arthritis

Zur Kontrolle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie sowie von erhöhten Leberenzymwerten wird eine Dosisreduktion von 200 mg einmal alle 2 Wochen auf 150 mg einmal alle 2 Wochen empfohlen.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sari-

lumab so lange auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle gebracht wurde.

Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) von weniger als $2 \times 10^9/l$, wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $150 \times 10^3/\mu l$ wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen.

Siehe Tabelle 1.

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Auffällige Laborwerte: Bei Patienten mit PMR, die die folgenden auffälligen Laborwerte aufweisen, muss Sarilumab abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- o Neutropenie (ANC unter $1 \times 10^9/l$ am Ende des Dosierungsintervalls)
- o Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$)
- o AST- oder ALT-Erhöhungen (3 x über ULN)

Dosisanpassungen wurden bei Patienten mit PMR mit diesen Auffälligkeiten nicht untersucht. Bezüglich der Kriterien zur Be-

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie oder von erhöhten Leberenzymwerten bei rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8):

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (siehe Abschnitt 5.1)	
Laborwert (Zellen $\times 10^9/l$)	Empfehlung
ANC über 1	Die derzeitige Dosis Sarilumab sollte beibehalten werden.
ANC 0,5–1	Die Behandlung mit Sarilumab sollte ausgesetzt werden, bis ein Wert $> 1 \times 10^9/l$ vorliegt. Danach kann die Behandlung mit Sarilumab 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
ANC unter 0,5	Die Behandlung mit Sarilumab muss beendet werden.

Niedrige Thrombozytenzahl	
Laborwert (Zellen $\times 10^9/\mu l$)	Empfehlung
50 bis 100	Die Behandlung mit Sarilumab sollte ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl auf $> 100 \times 10^3/\mu l$ ansteigt. Danach kann die Behandlung mit Sarilumab 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
Unter 50	Bei Bestätigung durch wiederholte Untersuchung muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden.

Auffällige Leberenzymwerte	
Laborwert	Empfehlung
ALT > 1 bis $3 \times$ obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal, ULN</i>)	Eine Anpassung der Dosis begleitender DMARDs oder immunmodulatorischer Wirkstoffe ist nach klinischem Ermessen in Betracht zu ziehen.
ALT > 3 bis $5 \times$ ULN	Die Behandlung mit Sarilumab sollte ausgesetzt werden, bis ein Wert $< 3 \times$ ULN vorliegt. Danach kann die Behandlung mit Sarilumab 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
ALT $> 5 \times$ ULN	Die Behandlung mit Sarilumab muss beendet werden.

handlungseinleitung siehe Dosierung für PMR.

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis Sarilumab vergessen wurde und seitdem maximal 3 Tage vergangen sind, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Die nächstfolgende Dosis ist zum nächsten geplanten Termin zu verabreichen. Wenn seit Vergessen der Dosis mindestens 4 Tage vergangen sind, ist die folgende Dosis zum nächsten geplanten Termin zu verabreichen. Von einer Verdoppelung der Dosis ist abzusehen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Sarilumab nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit positiver Serologie hinsichtlich des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV), nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab bei Kindern bis zu 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der gesamte Inhalt (1,14 ml) der Fertigspritze/ des Fertigpens ist subkutan zu injizieren. Die Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten bei jeder Injektion abwechselnd genutzt werden. Sarilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit Blutergüssen verabreicht werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Sarilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson gespritzt werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung ordnungsgemäß darin einzuweisen, wie Sarilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die

Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Infektionen

Die Patienten sind während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Da bei älteren Personen Infektionen im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Sarilumab nicht erhalten. Vor Einleitung der Behandlung sind die Risiken und Nutzen der Behandlung abzuwägen, bei Patienten:

- mit einer chronischen oder rezidivierenden Infektion,
- mit schwerwiegenden oder opportunistischen Infektionen in der Anamnese,
- mit einer HIV-Infektion,
- mit Grunderkrankungen, die eine Anfälligkeit gegenüber Infektionen bedingen können,
- die mit dem Erreger der Tuberkulose in Kontakt gekommen sind oder
- die in Gebieten, in denen Tuberkuloseerkrankungen oder Mykosen endemisch sind, gelebt oder diese bereist haben.

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion oder eine opportunistische Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab auszusetzen.

Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Sarilumab eine Infektion auftritt, ist umgehend eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen, eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten, die Immunsuppressiva erhalten haben, wurden schwere und manchmal tödlich verlaufende Infektionen durch Bakterien, Mykobakterien, invasive Pilze, Viren oder andere opportunistische Erreger berichtet.

Zu den schweren Infektionen, die unter Sarilumab am häufigsten beobachtet wurden, zählen Pneumonie und Zellulitis (siehe Abschnitt 4.8). Opportunistische Infektionen, die unter Sarilumab bei RA berichtet wurden, waren Tuberkulose, Candidiasis und Pneumocystis-Pneumonie. Bei einigen Patienten mit RA und gleichzeitiger Tuberkulose sind generalisierte anstelle von lokalen Infektionen berichtet worden. Die meisten von ihnen nahmen begleitend Immunsuppressiva wie beispielsweise MTX oder Corticosteroide ein, die das Infektionsrisiko erhöhen können.

Tuberkulose

Vor Einleitung einer Behandlung mit Sarilumab sind die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose zu bewerten und auf Vorliegen einer latenten Infektion zu untersuchen. Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose sind mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie zu behandeln, bevor die Therapie mit Sarilumab eingeleitet wird. Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Kran-

kengeschichte, bei denen sich ein zufriedenstellender Behandlungsverlauf nicht bestätigen lässt, sowie bei Patienten mit einem negativen Test auf latente Tuberkulose, bei denen jedoch Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion vorliegen, ist vor Therapiebeginn mit Sarilumab eine Tuberkulose-therapie zu erwägen. Wenn eine Tuberkulose-therapie in Erwägung gezogen wird, kann die Hinzuziehung eines Arztes mit Fachwissen auf dem Therapiegebiet der Tuberkulose sinnvoll sein.

Patienten, einschließlich jener, die vor Einleitung der Behandlung negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden, sollten engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose überwacht werden.

Reaktivierung von Viruserkrankungen

Reaktivierungen von Viruserkrankungen wurden unter Behandlungen mit biologischen Immunsuppressiva berichtet. In klinischen Studien zu Sarilumab wurden Fälle von Herpes zoster beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Studien wurden zwar keine Fälle einer Reaktivierung von Hepatitis B berichtet, jedoch waren Patienten mit dem Risiko einer Reaktivierung von der Teilnahme ausgeschlossen.

Laborparameter

Neutrophilenzahl

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einer erhöhten Häufigkeit einer verringerten ANC einher (siehe Abschnitt 4.8). Die Abnahme der ANC war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden.

- Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d.h. mit einer ANC unter $2 \times 10^9/l$, wird eine Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die ANC auf unter $0,5 \times 10^9/l$ fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Neutrophilenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der ANC-Ergebnisse, siehe Abschnitt 4.2.
- Wenn auf Basis der Pharmakodynamik der ANC-Veränderungen eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen wird, sind die Ergebnisse vom Ende des Dosierungsintervalls anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Thrombozytenzahl

In klinischen Studien war die Behandlung mit Sarilumab mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl verbunden. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ging nicht mit Blutungsereignissen einher (siehe Abschnitt 4.8).

- Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^3/\mu l$ wird eine Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenzahl auf unter $50 \times 10^3/\mu l$ fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden.
- Die Thrombozytenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen über-

wacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der Thrombozytenzahl, siehe Abschnitt 4.2.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Transaminasenwerte einher. In klinischen Studien waren diese Erhöhungen nur vorübergehend und führten zu keinen klinisch nachweisbaren Leberschädigungen (siehe Abschnitt 4.8). Die Erhöhungen wurden häufiger und in stärkerem Ausmaß beobachtet, wenn potenziell lebertoxische Arzneimittel (z. B. MTX) in Kombination mit Sarilumab angewendet wurden.

Bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, ALT oder AST über $1,5 \times$ ULN, wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer ALT-Erhöhung auf über $5 \times$ ULN muss die Behandlung mit Sarilumab abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die ALT- und AST-Werte sollten 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate überwacht werden. Weitere Leberfunktionstests wie beispielsweise auf Bilirubin sind in Erwägung zu ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis erhöhter Transaminasenwerte, siehe Abschnitt 4.2.

Auffällige Lipidwerte

Bei Patienten mit einer chronischen Entzündung können die Lipidwerte erniedrigt sein. Die Behandlung mit Sarilumab war mit erhöhten Lipidparametern wie beispielsweise LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Lipidparameter sollten etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden.

Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden.

Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis

Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation und Divertikulitis in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Es wurde über gastrointestinale Perforation bei Patienten mit und ohne Divertikulitis berichtet. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, sind umgehend zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.8).

Maligne Erkrankungen

Eine Behandlung mit Immunsuppressiva kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Es ist nicht geklärt, inwieweit die Behandlung mit Sarilumab die Entstehung von malignen Erkrankungen beeinflusst, jedoch wurden in klinischen Studien maligne Erkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen waren Ausschlag an der Injektionsstelle, Ausschlag und Urtikaria. Patienten sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. Wenn Anaphylaxie oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Anwendung von Sarilumab sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Impfungen

Während der Behandlung mit Sarilumab ist die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen sowie attenuierten Lebendimpfstoffen zu vermeiden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. Zur sekundären Übertragung von Infektionen durch Personen, die Lebendimpfstoffe erhalten, auf Personen, die Sarilumab erhalten, liegen keine Daten vor. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung den Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfpfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Der zeitliche Abstand zwischen Impfungen mit einem Lebendimpfstoff und der Einleitung der Therapie ist gemäß den geltenden Impfleitlinien zu Immunsuppressiva festzulegen (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläres Risiko

Bei RA-Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Risikofaktoren (wie z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) sind entsprechend der üblichen Therapiestandards zu behandeln.

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 2,28 mg Polysorbat 20 pro 1,14 ml Injektionslösung, was 2 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und durch Studienvergleiche hatte die begleitende Gabe von MTX keinen Einfluss auf die Exposition von Sarilumab. Es wird davon ausgegangen, dass die MTX-Exposition durch die gleichzeitige Gabe von Sarilumab nicht beeinflusst wird. Dazu wurden jedoch keine klinischen Daten erhoben. Sarilumab wurde nicht in Kombination mit Januskinase-(JAK-)Inhibitoren oder biologischen DMARDs wie beispielsweise Tumornekrosefaktor-(TNF-)Antagonisten untersucht.

Verschiedene *In-vitro*- und einige *In-vivo*-Studien beim Menschen haben gezeigt, dass Zytokine und Zytokinmodulatoren die Expression und Aktivität spezifischer Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme (CYP1A2, CYP2C9,

CYP2C19 und CYP3A4) beeinflussen können und somit potenziell die Pharmakokinetik begleitend verabreichter Arzneimittel, die Substrate dieser Enzyme sind, verändern können. Erhöhte Interleukin-6-(IL-6-)Werte können ein Herunterregulieren der CYP-Aktivität bewirken, wie beispielsweise bei RA- oder PMR-Patienten, und auf diese Weise Wirkstoffspiegel im Vergleich zu Patienten ohne RA oder PMR ansteigen lassen. Die Blockade des IL-6-Signalwegs durch IL-6R α -Antagonisten wie beispielsweise Sarilumab könnte die hemmende Wirkung von IL-6 aufheben sowie die CYP-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu veränderten Arzneimittelspiegeln führen.

Bei CYP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite und individueller Dosisanpassung kann die durch Sarilumab hervorgerufene Modulation der Wirkung von IL-6 auf die CYP-Enzyme klinisch relevant sein. Wird die Behandlung mit Sarilumab bei Patienten eingeleitet oder abgesetzt, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die ein CYP-Substrat sind, ist die Wirkung (z. B. bei Warfarin) oder die Wirkstoffkonzentration (z. B. bei Theophyllin) therapeutisch zu überwachen und die individuelle Arzneimitteldosierung nach Bedarf anzupassen.

Bei Patienten, die die Sarilumab-Therapie während einer laufenden Behandlung mit CYP3A4-Substraten (z. B. orale Kontrazeptiva oder Statine) beginnen, ist Vorsicht geboten. Sarilumab kann den inhibitorischen Effekt von IL-6 aufheben sowie die CYP3A4-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu einer Abnahme der Exposition und Aktivität von CYP3A4-Substraten führen (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen zwischen Sarilumab und Substraten anderer CYP-Enzyme (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sarilumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Sarilumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Sarilumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sarilumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch resorbiert wird. In tierexperimentellen Studien wurden keine Untersuchungen zum Übergang von Sarilumab in die Muttermilch durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Da IgG1 beim Menschen in die Muttermilch übergeht, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unter-

brechen ist oder ob die Behandlung mit Sarilumab zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sarilumab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tiereperimentellen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Kevzara hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei RA- (n = 661) und PMR-Patienten (n = 59) sind Neutropenie (14,3 %), Infektionen der oberen Atemwege (6,8 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase(ALT)-Werte (6,3 %), Harnwegsinfektionen (5,3 %) und Erythem an der Injektionsstelle (5,0 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Infektionen (3,1 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen wurden in kontrollierten klinischen Studien berichtet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Rheumatoide Arthritis

Infektionen

Die Infektionshäufigkeit in den Placebo-kontrollierten Studien lag bei 84,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die mit Sarilumab 200 mg + DMARDs behandelte Gruppe, bei 81,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die mit Sarilumab 150 mg + DMARDs behandelte Gruppe sowie bei 75,1 Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die mit Placebo + DMARDs behandelte Gruppe. Die am häufigsten berichteten Infektionen (5 % bis 7 % der Patienten) waren Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen und Nasopharyngitis. Schwere Infektionen traten mit einer Häufigkeit von 4,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei der mit Sarilumab 200 mg + DMARDs behandelten Gruppe, 3,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei der mit Sarilumab 150 mg + DMARDs behandelten Gruppe sowie 3,1 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei der mit Placebo + DMARDs behandelten Gruppe auf.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei RA- und PMR-Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion der oberen Atemwege
		Harnwegsinfektion
		Oraler Herpes
		Zellulitis
		Pneumonie
	Gelegentlich	Nasopharyngitis
		Divertikulitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie*
	Häufig	Leukopenie*
		Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypertriglyzeridämie
		Hypercholesterinämie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Gastrointestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Transaminasen erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Injektionsstelle
		Juckreiz an der Injektionsstelle*

* In der SAPHYR-Studie wurden als Nebenwirkungen bei PMR-Patienten Neutropenie, Leukopenie und Juckreiz an der Injektionsstelle berichtet.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Sarilumab + DMARDs behandelt wurde, traten Infektionen mit einer Häufigkeit von 57,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre auf bzw. schwere Infektionen mit einer Häufigkeit von 3,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Zu den am häufigsten beobachteten schweren Infektionen zählten Pneumonie und Zellulitis. Zudem wurden Fälle von opportunistischen Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gesamtrate von Infektionen und schweren Infektionen in der mit Sarilumab als Monotherapie behandelten Gruppe entsprach der jeweiligen Häufigkeit in der mit Sarilumab + DMARDs behandelten Gruppe.

Gastrointestinale Perforation

Es wurden gastrointestinale Perforationen bei Patienten mit und ohne Divertikulitis berichtet. Die meisten Patienten, bei denen gastrointestinale Perforationen auftraten, nahmen begleitend nichtsteroidale Antirheumatika (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs), Corticosteroide oder Methotrexat ein. Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Begleitmedikation im Vergleich zu Sarilumab zur Entstehung der gastrointestinalen Perforationen beigetragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

In den Placebo-kontrollierten Studien war der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen haben, in den mit Sarilumab behandelten Gruppen höher (0,9 % in der 200-mg-Gruppe, 0,5 % in der 150-mg-Gruppe) als unter Placebo (0,2 %). In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Sarilumab + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Sarilumab als Monotherapie behandelt wurde, wurde eine ähnliche durch Überempfindlichkeit bedingte Abbruchrate verzeichnet wie für die Placebo-kontrollierten

Studien. In den Placebo-kontrollierten Studien berichteten 0,2 % der Patienten, die einmal alle 2 Wochen (Q2W) mit 200 mg Sarilumab + DMARDs behandelt wurden, Überempfindlichkeitsreaktionen als schwere Nebenwirkungen, während in der mit 150 mg Sarilumab + DMARDs Q2W behandelten Gruppe keine entsprechenden Berichte erfolgten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden Reaktionen an der Injektionsstelle bei 9,5 % der Patienten mit 200 mg Sarilumab, bei 8 % der Patienten mit 150 mg Sarilumab und bei 1,4 % der Patienten mit Placebo berichtet. Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythemen und Juckreiz) waren bei der Mehrheit der Patienten leicht bis mittelschwer ausgeprägt (bei 99,5 % der Patienten mit 200 mg Sarilumab, bei 100 % der Patienten mit 150 mg Sarilumab und bei 100 % der Patienten mit Placebo). Zwei mit Sarilumab behandelte Patienten (0,2 %) setzten die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Auffällige Laborwerte

Damit die Häufigkeiten von auffälligen Laborwerten unter Placebo und unter Verum direkt miteinander verglichen werden konnten, wurden Daten aus den Wochen 0 bis 12 verwendet, da die Patienten danach die Möglichkeit hatten, von Placebo zu Sarilumab zu wechseln.

Neutrophilenzahl

Eine Abnahme der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/l$ trat bei 6,4 % der Patienten in der mit Sarilumab 200 mg + DMARDs behandelten Gruppe bzw. bei 3,6 % der Patienten mit Sarilumab 150 mg + DMARDs behandelten Gruppe auf; in der mit Placebo + DMARDs behandelten Gruppe trat kein Fall auf. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl auf unter $0,5 \times 10^9/l$ trat in der mit Sarilumab 200 mg + DMARDs behandelten Gruppe bei 0,8 % und in der

mit Sarilumab 150 mg + DMARDs behandelten Gruppe bei 0,6 % der Patienten auf. Bei Patienten, bei denen die absolute Neutrophilenzahl (ANC) abnahm, führte eine Anpassung des Therapieschemas, beispielsweise in Form einer Unterbrechung der Sarilumab-Therapie oder einer Reduktion der Dosis, zu einer Zunahme oder Normalisierung der ANC (siehe Abschnitt 4.2). Die Abnahme der ANC war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Sarilumab + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Sarilumab als Monotherapie behandelt wurde, entsprachen die Beobachtungen zur Neutrophilenzahl denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenzahl

Eine Abnahme der Thrombozytenzahl auf unter $100 \times 10^9/\mu\text{l}$ trat in der 200 mg Sarilumab + DMARDs-Gruppe bei 1,2 % und in der 150 mg Sarilumab + DMARDs-Gruppe bei 0,6 % der Patienten auf, verglichen mit keinem Fall bei der mit Placebo + DMARDs behandelten Gruppe.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Sarilumab + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Sarilumab als Monotherapie behandelt wurde, entsprachen die Beobachtungen zur Thrombozytenzahl denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien.

Die Abnahmen der Thrombozytenzahl waren nicht mit Blutungsereignissen verbunden.

Leberenzyme

Auffällige Leberenzymwerte sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten führte eine Anpassung des Therapieschemas, beispielsweise in Form einer Unterbrechung der Therapie oder einer Dosisreduktion, zu einer Senkung oder Normalisierung der Leberenzymwerte (siehe Abschnitt 4.2). Diese erhöhten Werte waren weder mit einem klinisch relevanten Anstieg des direkten Bilirubins noch mit einem klinischen Nachweis einer Hepatitis oder Leberinsuffizienz verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 3

Lipide

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden die Lipidparameter (LDL, HDL sowie Triglyzeride) zum ersten Mal vier Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab + DMARDs beurteilt. In Woche 4 stieg der mittlere LDL-Wert um 14 mg/dl, der mittlere Triglyzeridwert um 23 mg/dl und der mittlere HDL-Wert um 3 mg/dl. Nach Woche 4 wurden keine weiteren Anstiege beobachtet. Zwischen den jeweiligen Dosisstärken gab es keine signifikanten Unterschiede.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Sarilumab + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Sarilumab als Monotherapie behandelt wurde, entsprachen die Beobach-

Tabelle 3: Häufigkeit von auffälligen Leberenzymwerten in kontrollierten klinischen Studien

	Placebo + DMARD n = 661	Sarilumab 150 mg + DMARD n = 660	Sarilumab 200 mg + DMARD n = 661	Sarilumab-Monotherapie, beliebige Dosis n = 467
AST				
> 3 × ULN – 5 × ULN	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
> 5 × ULN	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
ALT				
> 3 × ULN – 5 × ULN	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
> 5 × ULN	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

tungen zu den Lipidparametern denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien.

Maligne Erkrankungen

In den Placebo-kontrollierten Studien traten maligne Erkrankungen bei den Patienten, die Sarilumab + DMARDs erhielten, ebenso häufig auf wie bei den Patienten, die Placebo + DMARDs erhielten (1,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Sarilumab + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Sarilumab als Monotherapie behandelt wurde, entsprach die Häufigkeit maligner Erkrankungen denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Sarilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden bei 4,0 % der Patienten mit Sarilumab 200 mg + DMARDs, bei 5,6 % der Patienten mit Sarilumab 150 mg + DMARDs und bei 2,0 % der Patienten mit Placebo + DMARDs positive Reaktionen im Test auf Anti-Drug-Antikörper (*Anti-Drug Antibodies*, ADAs) festgestellt. Im Test auf neutralisierende Antikörper (*Neutralizing Antibodies*, NABs) wurden bei 1,0 % der Patienten mit Sarilumab 200 mg, bei 1,6 % der Patienten mit Sarilumab 150 mg und bei 0,2 % Patienten mit Placebo positive Reaktionen festgestellt.

In der mit Sarilumab als Monotherapie behandelten Population entsprachen die Beobachtungen denjenigen in der mit Sarilumab + DMARDs behandelten Population.

Die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) kann sich auf die Pharmakokinetik von Sarilumab auswirken. Zwischen der Bildung von ADAs und dem Ausbleiben der Wirksamkeit oder Nebenwirkungen wurde kein Zusammenhang beobachtet.

Polymyalgia rheumatica

Die Sicherheit von Sarilumab wurde in einer Phase-III-Studie (SAPHYR) mit 117 PMR-Patienten untersucht, von denen 59 subkutan 200 mg Sarilumab erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die Gesamtdauer der Patientenjahre in der Sarilumab-PMR-Population betrug 47,37 Patientenjahre während der 12-monatigen doppelblinden, Placebo-

kontrollierten Studie. Daten zur Sicherheit liegen für bis zu 1 Jahr vor.

Infektionen

In der SAPHYR-Studie war der Anteil der Patienten mit Infektionen in der 200 mg Sarilumab-Gruppe mit einem 14-wöchigen Prednison-Ausschleichen (37,3 %) geringer als in der Placebo-Gruppe mit einem 52-wöchigen Prednison-Ausschleichen (50,0 %). Schwere Infektionen traten bei 3 (5,1 %) Patienten in der 200 mg Sarilumab-Gruppe mit einem 14-wöchigen Prednison-Ausschleichen auf (alle Fälle waren bakterielle Infektionen) und bei 3 (5,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe mit einem 52-wöchigen Prednison-Ausschleichen (alle Fälle waren COVID-19-Infektionen).

Auffällige Laborwerte

Neutrophilenzahl

In der SAPHYR-Studie traten Abnahmen der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/l$ bei 7 (12 %) Patienten in der mit Sarilumab behandelten Gruppe auf, von denen 2 (3,4 %) schwerwiegend waren (Abnahme der Neutrophilenzahl auf unter $0,5 \times 10^9/l$).

Leberenzyme

In der SAPHYR-Studie wiesen keine mit Sarilumab behandelten Patienten einen ALT- oder AST-Wert auf, der mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze (ULN) betrug. In der Placebo-Gruppe hatten 2 Patienten ALT-Erhöhungen über 3 × ULN.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Sarilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

In der PMR-Population wurden bei 1 (1,8 %) Patient mit 200 mg Sarilumab und bei keinem der Patienten in der Placebo-Gruppe anhaltende Reaktionen im Test auf *Anti-Drug-Antikörper (Anti-Drug Antibodies, ADA)* festgestellt. Im Test auf neutralisierende Antikörper wurden bei dem PMR-Patienten mit 200 mg Sarilumab positive Reaktionen festgestellt. Aufgrund des geringen Auftretens von ADA ist die Auswirkung dieser Antikörper auf die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Sarilumab nicht bekannt.

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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
D-63225 Langen
Tel.: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Kevzara. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient engmaschig zu überwachen, symptomatisch zu behandeln und es sind nach Bedarf unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC14.

Wirkmechanismus

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Subtyp IgG1), der sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R α) spezifisch bindet und die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung hemmt. Neben dem IL-6-Rezeptor sind das ubiquitär vorkommende Glykoprotein 130 (gp130) sowie STAT-3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) an der Signalweiterleitung beteiligt.

In funktionellen humanzellbasierten Tests war Sarilumab nur in Gegenwart von IL-6 in der Lage, den IL-6-Signalweg zu blockieren (gemessen anhand der STAT3-Hemmung).

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, das verschiedene Zellreaktionen stimuliert, wie beispielsweise Proliferation, Differenzierung, Überleben sowie Apoptose. Weiterhin kann es Hepatozyten aktivieren, um Akute-Phase-Proteine, einschließlich des C-reaktiven Proteins (CRP) und Serum-Amyloid-A, freizusetzen. Erhöhte IL-6-Spiegel finden sich in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis und spielen bei pathologischen Entzündungen und Gelenkschädigungen, die die RA kennzeichnen, eine wichtige Rolle. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen wie beispielsweise der Migration und Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Osteoklasten beteiligt, welche bei Patienten mit RA zu systemischen Entzündungen, synovialen Entzündungen und Knochenerosion führen.

Die entzündungshemmende Wirkung von Sarilumab ist mit Laborwertveränderungen

assoziiert, wie beispielsweise einer Abnahme der ANC und erhöhten Lipidwerten (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung einer subkutanen (s. c.) Einzeldosis von 200 mg Sarilumab bzw. 150 mg Sarilumab wurde bei Patienten mit RA ein schnelles Absinken des CRP-Spiegels beobachtet. Nach Einleitung der Behandlung waren die Werte mitunter bereits nach vier Tagen wieder auf den Normalwert gesunken. Nach Verabreichung einer Einzeldosis Sarilumab erreichte die ANC bei Patienten mit RA innerhalb von 3 bis 4 Tagen den Nadir und stieg anschließend wieder auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Sarilumab führte zu einer Abnahme an Fibrinogen und Serum-Amyloid-A sowie zu einer Zunahme an Hämoglobin und Serumalbumin. Die Behandlung mit Sarilumab bei PMR-Patienten, die 200 mg einmal alle 2 Wochen erhalten, hat im Zeitverlauf einen ähnlichen Effekt auf die PD-Biomarkerprofile (CRP und ANC) wie bei RA-Patienten.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab wurden in drei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten multizentrischen Studien (MOBILITY und TARGET waren Placebo-kontrollierte Studien, MONARCH eine aktiv kontrollierte Studie) bei Patienten über 18 Jahren untersucht, bei denen eine mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis auf Basis der Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) diagnostiziert wurde. Zur Baseline hatten die Patienten mindestens acht Gelenke mit Druckschmerz sowie mindestens sechs geschwollene Gelenke.

Placebo-kontrollierte Studien

In der MOBILITY-Studie wurden 1.197 Patienten mit RA untersucht, bei denen ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX vorlag. Die Patienten erhielten alle 2 Wochen 200 mg Sarilumab, 150 mg Sarilumab oder Placebo sowie begleitend MTX. Die primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen gemäß ACR20 (ACR20-Responder) in Woche 24, die Veränderung gegenüber Baseline im HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, Fragebogen zur Gesundheitsbeurteilung) in Woche 16 sowie die Veränderung gegenüber Baseline im nach van der Heijde modifizierten Total Sharp-Score (van der Heijde-modified Total Sharp Score, mTSS) in Woche 52.

In der TARGET-Studie wurden 546 Patienten mit RA untersucht, bei denen ein unzureichendes klinisches Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf einen oder mehrere TNF- α -Antagonisten vorlag. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen Sarilumab 200 mg, Sarilumab 150 mg oder Placebo sowie begleitend klassische DMARDs (cDMARDs). Die primären Endpunkte waren der Anteil an ACR20-Respondern in Woche 24 sowie die Veränderung gegenüber Baseline im HAQ-DI in Woche 12.

Klinisches Ansprechen

Die prozentualen Anteile an ACR20-, ACR50- und ACR70-Respondern unter den mit Sarilumab + DMARDs behandelten Patienten der Studien MOBILITY und TARGET sind in Tabelle 4 aufgeführt. In Woche 24 war in beiden Studien der jeweilige Anteil an ACR20-, ACR50- und ACR70-Respondern unter den alle zwei Wochen mit Sarilumab 200 mg + DMARDs oder Sarilumab 150 mg + DMARDs behandelten Patienten höher als unter den mit Placebo behandelten Patienten. In einer unverblindeten Verlängerungsstudie blieben diese Ansprechraten über einen 3-jährigen Behandlungszeitraum hinweg bestehen.

In der MOBILITY-Studie erreichte in Woche 52 unter den alle zwei Wochen mit Sarilumab 200 mg + MTX oder mit Sarilumab 150 mg + MTX behandelten Patienten ein größerer Anteil die Remission als unter Placebo + MTX-Behandlung. Die Bewertung der Krankheitsaktivität fand über den DAS28-CRP (*Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein*) statt und die Remission war definiert als ein Wert < 2,6. Die Ergebnisse der TARGET-Studie in Woche 24 ähnelten den Ergebnissen der MOBILITY-Studie in Woche 52 (siehe Tabelle 4 auf Seite 7).

In den beiden Studien MOBILITY und TARGET war der beobachtete Anteil an ACR20-Respondern innerhalb von 2 Wochen höher als unter Placebo und blieb in beiden Fällen über die gesamte Studiendauer bestehen (siehe Abbildung 1 auf Seite 8 und Abbildung 2 auf Seite 8).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Einzelkomponenten der ACR-Response-Kriterien in Woche 24 der Studien MOBILITY und TARGET sind in Tabelle 5 auf Seite 7 aufgeführt. Die Ergebnisse der MOBILITY-Studie in Woche 52 ähnelten den Ergebnissen der TARGET-Studie in Woche 24.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Radiologisches Ansprechen

In der MOBILITY-Studie wurden strukturelle Gelenkschäden radiologisch beurteilt und als Veränderung in dem nach van der Heijde modifizierten Total Sharp-Score (mTSS) sowie dessen Einzelkomponenten (Erosions-Score und Gelenkspaltverschmälerungs-Score) nach 52 Wochen angegeben. Radiologische Aufnahmen der Hände und Füße wurden bei Baseline, nach 24 Wochen und nach 52 Wochen erstellt und von mindestens zwei umfassend geschulten Befundern, die gegenüber der Behandlungsgruppe und der Besuchsterminnummer verblindet waren, unabhängig bewertet.

Hinsichtlich der Veränderung im mTSS gegenüber Baseline in Woche 24 und Woche 52 waren beide Sarilumab-Dosierungen in Kombination mit MTX der Kombination aus Placebo + MTX überlegen (siehe Tabelle 6 auf Seite 9). Beim Vergleich der Ergebnisse des Erosions-Scores und des Gelenkspaltverschmälerungs-Scores nach 24 sowie 52 Wochen wurde für die Sarilumab-Behandlungsgruppen ein geringeres Fortschreiten berichtet als für die Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit Sarilumab + MTX war mit einem signifikant geringeren radiologi-

Tabelle 4: Klinisches Ansprechen in den Placebo-kontrollierten Studien MOBILITY und TARGET nach 12, 24 und 52 Wochen

	Prozentualer Anteil der Patienten					
	MOBILITY Unzureichendes MTX-Ansprechen			TARGET Unzureichendes TNF-Inhibitor-Ansprechen		
	Placebo + MTX n = 398	Sarilumab 150 mg + MTX n = 400	Sarilumab 200 mg + MTX n = 399	Placebo + cDMARDs* n = 181	Sarilumab 150 mg + cDMARDs* n = 181	Sarilumab 200 mg + cDMARDs* n = 184
Woche 12						
Remission gemäß DAS28-CRP ($< 2,6$)	4,8%	18,0% ^{†††}	23,1% ^{†††}	3,9%	17,1% ^{†††}	17,9% ^{†††}
ACR20	34,7%	54,0% ^{†††}	64,9% ^{†††}	37,6%	54,1% [†]	62,5% ^{†††}
ACR50	12,3%	26,5% ^{†††}	36,3% ^{†††}	13,3%	30,4% ^{†††}	33,2% ^{†††}
ACR70	4,0%	11,0% ^{††}	17,5% ^{†††}	2,2%	13,8% ^{†††}	14,7% ^{†††}
Woche 24						
Remission gemäß DAS28-CRP ($< 2,6$)	10,1%	27,8% ^{†††}	34,1% ^{†††}	7,2%	24,9% ^{†††}	28,8% ^{†††}
ACR20 [‡]	33,4%	58,0% ^{†††}	66,4% ^{†††}	33,7%	55,8% ^{†††}	60,9% ^{†††}
ACR50	16,6%	37,0% ^{†††}	45,6% ^{†††}	18,2%	37,0% ^{†††}	40,8% ^{†††}
ACR70	7,3%	19,8% ^{†††}	24,8% ^{†††}	7,2%	19,9% ^{††}	16,3% [†]
Woche 52						
Remission gemäß DAS28-CRP ($< 2,6$)	8,5%	31,0% ^{†††}	34,1% ^{†††}	N. z. [§]	N. z. [§]	N. z. [§]
ACR20	31,7%	53,5% ^{†††}	58,6% ^{†††}			
ACR50	18,1%	40,0% ^{†††}	42,9% ^{†††}			
ACR70	9,0%	24,8% ^{†††}	26,8% ^{†††}			
Ausgeprägtes klinisches Ansprechen [‡]	3,0%	12,8% ^{†††}	14,8% ^{†††}			

* cDMARDs in der TARGET-Studie umfassten MTX, Sulfasalazin, Leflunomid und Hydroxychloroquin.

† p-Wert $< 0,01$ hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

†† p-Wert $< 0,001$ hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

††† p-Wert $< 0,0001$ hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

‡ Primärer Endpunkt

§ N. z. = Nicht zutreffend, da die TARGET-Studie 24 Wochen dauerte

‡ Ausgeprägtes klinisches Ansprechen = Aufrechterhaltung der ACR70-Response für mindestens 24 Wochen in Folge während der 52-Wochen-Behandlung

Tabelle 5: Mittlere Reduktion gegenüber Baseline hinsichtlich der Einzelkomponenten der ACR-Response-Kriterien bis Woche 24

Einzelkomponenten (Bereich)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (n = 398)	Sarilumab 150 mg Q2W* + MTX (n = 400)	Sarilumab 200 mg Q2W* + MTX (n = 399)	Placebo + cDMARDs (n = 181)	Sarilumab 150 mg Q2W* + cDMARDs (n = 181)	Sarilumab 200 mg Q2W* + cDMARDs (n = 184)
Gelenke mit Druckschmerz (0–68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Geschwollene Gelenke (0–66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
Schmerzen gemäß VAS [‡] (0–100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
Globalurteil des Arztes VAS [‡] (0–100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
Globalurteil des Patienten VAS [‡] (0–100 mm)	-19,55	-30,41 ^{†††}	-35,07 ^{†††}	-28,06	-33,88 ^{††}	-37,36 ^{†††}
HAQ-DI (0–3)	-0,43	-0,62 ^{†††}	-0,64 ^{†††}	-0,52	-0,60 [†]	-0,69 ^{††}
CRP	-0,14	-13,63 ^{†††}	-18,04 ^{†††}	-5,21	-13,11 ^{†††}	-29,06 ^{†††}

* Q2W = alle 2 Wochen

‡ Visuelle Analogskala

† p-Wert $< 0,01$ hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

†† p-Wert $< 0,001$ hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

††† p-Wert $< 0,0001$ hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

Abbildung 1: Prozentualer Anteil an ACR20-Respondern in der MOBILITY-Studie über die gesamte Studiendauer

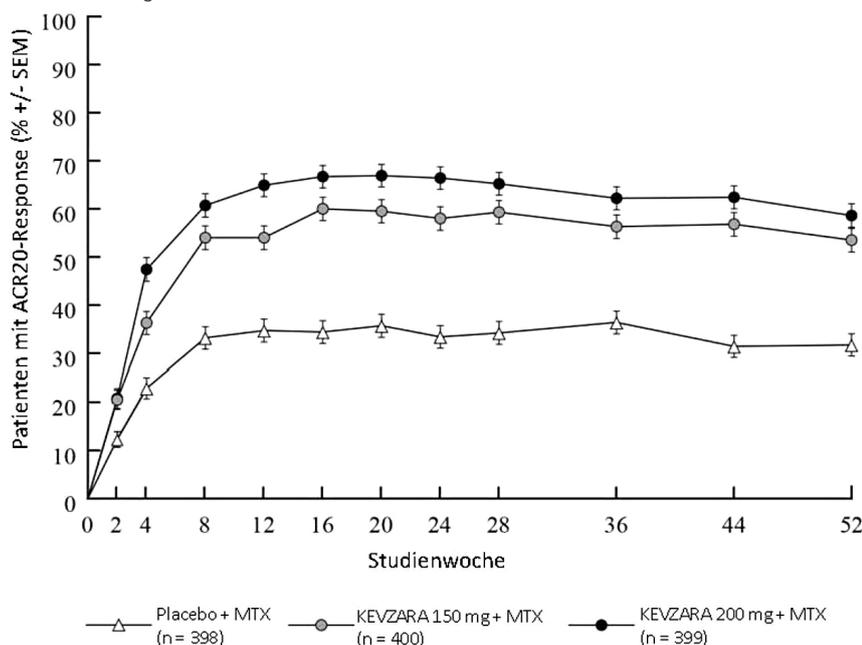
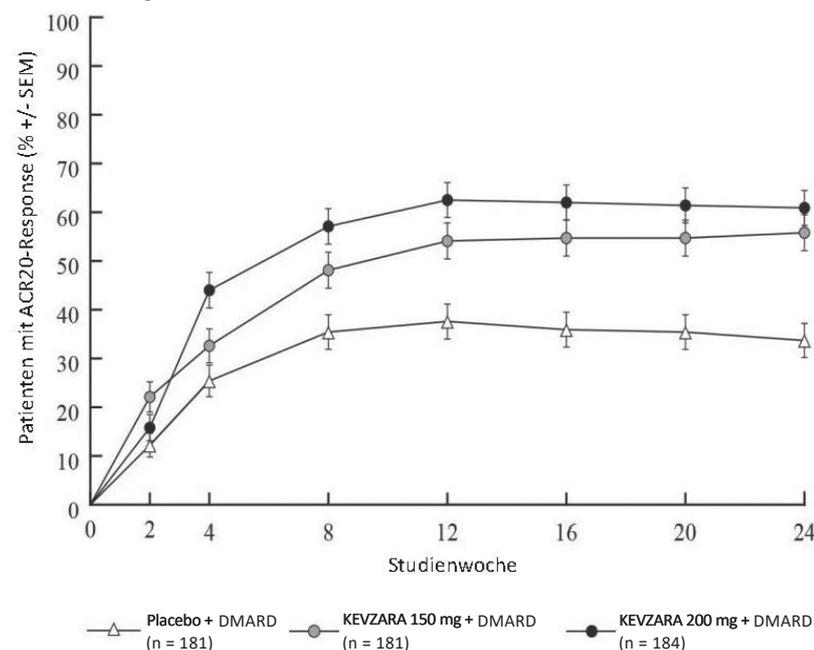


Abbildung 2: Prozentualer Anteil an ACR20-Respondern in der TARGET-Studie über die gesamte Studiendauer



schen Fortschreiten der strukturellen Schäden verbunden als die Behandlung mit Placebo. In Woche 52 lag bei 55,6% der mit Sarilumab 200 mg behandelten Patienten und bei 47,8% der mit Sarilumab 150 mg behandelten Patienten kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung (definiert als Veränderung im mTSS von null oder niedriger) vor, gegenüber 38,7% der mit Placebo behandelten Patienten.

In Woche 52 wurde unter der Behandlung mit Sarilumab 200 mg + MTX bzw. Sarilumab 150 mg + MTX gegenüber Placebo + MTX eine Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung von 91% bzw. 68% festgestellt.

Die in Woche 52 der MOBILITY-Studie als Bestandteil der primären Endpunkte beurteilte Wirksamkeit von Sarilumab mit begleitenden DMARDs hinsichtlich der Hemmung eines radiologischen Fortschreitens blieb ab Therapiebeginn bis zu drei Jahre lang bestehen.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9

Körperlich-funktionelles Ansprechen

In den Studien MOBILITY und TARGET wurden die körperliche Funktionsfähigkeit und der Behinderungsgrad anhand des HAQ-DI beurteilt. Bei Patienten, die alle zwei Wochen mit Sarilumab 200 mg + DMARDs oder Sarilumab 150 mg +

DMARDs behandelt wurden, zeigte sich gegenüber Placebo von Baseline bis Woche 16 (MOBILITY) bzw. Woche 12 (TARGET) eine ausgeprägtere Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit.

In der MOBILITY-Studie ergab sich gegenüber Placebo bis Woche 16 eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß dem HAQ-DI (-0,54 bei Sarilumab 200 mg + MTX, -0,54 bei Sarilumab 150 mg + MTX bzw. -0,30 bei Placebo + MTX, jeweils verabreicht alle zwei Wochen). In der TARGET-Studie ergab sich gegenüber Placebo bis Woche 12 eine signifikante Verbesserung gemäß dem HAQ-DI (-0,49 bei 200 mg Sarilumab + DMARDs, -0,50 bei 150 mg Sarilumab + DMARDs bzw. -0,29 bei Placebo + DMARDs, jeweils verabreicht alle zwei Wochen).

In der MOBILITY-Studie blieb die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß dem HAQ-DI bis Woche 52 erhalten (-0,75 bei Sarilumab 200 mg + MTX, -0,71 bei Sarilumab 150 mg + MTX bzw. -0,46 bei Placebo + MTX).

Bei den mit Sarilumab + MTX behandelten Patienten wurde (bei 47,6% der 200 mg Sarilumab + MTX-Behandlungsgruppe und 47,0% der 150 mg Sarilumab + MTX-Behandlungsgruppe) bis Woche 52 eine klinisch relevante Verbesserung gemäß dem HAQ-DI erreicht (Veränderung gegenüber Baseline $\geq 0,3$ Einheiten), verglichen mit 26,1% in der Behandlungsgruppe mit Placebo + MTX.

Patienten-berichtete Endpunkte

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand des SF-36-(36-Item Short Form Health Survey-)Kurzfragebogens zur Gesundheitsbeurteilung bewertet. In den beiden Studien MOBILITY und TARGET ergab sich bei den alle zwei Wochen mit 200 mg Sarilumab + DMARDs und den alle zwei Wochen mit 150 mg Sarilumab + DMARDs behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo + DMARDs von Baseline bis Woche 24 eine ausgeprägtere Verbesserung im Summenergebnis der Dimension der körperlichen Gesundheit (*Physical Component Summary, PCS*) und keine Verschlechterung im Summenergebnis der Dimension der psychischen Gesundheit (*Mental Component Summary, MCS*). Im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten berichteten Patienten, die 200 mg Sarilumab + DMARDs erhielten, über eine ausgeprägtere Verbesserung in den Teilbereichen *körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden*.

Die Fatigue wurde anhand der Ermüdungsskala des funktionellen Beurteilungsinstruments zur Therapie chronischer Erkrankungen (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-Fatigue Scale* [FACIT-F-Skala]) beurteilt. In den beiden Studien MOBILITY und TARGET ergab sich bei den alle zwei Wochen mit 200 mg Sarilumab + DMARDs bzw. den alle zwei Wochen mit 150 mg Sarilumab + DMARDs behandelten Patienten im Vergleich zu Pla-

cebo + DMARDs eine ausgeprägtere Verbesserung gegenüber Baseline.

Studie mit aktivem Komparator

Bei der MONARCH-Studie handelte es sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde Studie mit Double-Dummy-Design, in deren Rahmen die Monotherapie mit 200 mg Sarilumab mit der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab verglichen wurde. Die Verabreichung erfolgte alle zwei Wochen subkutan bei 369 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die für eine MTX-Therapie ungeeignet waren, einschließlich solcher Patienten, die eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX aufwiesen.

Hinsichtlich der Reduzierung der Krankheitsaktivität und der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit war Sarilumab 200 mg der Behandlung mit 40 mg Adalimumab überlegen, da im Verlauf von 24 Wochen mehr Patienten eine klinische Remission erreichten (siehe Tabelle 7).

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie (SAPHYR) bei Patienten ab 50 Jahren untersucht, bei denen eine PMR auf Basis der Kriterien des *American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism (ACR/EULAR)* diagnostiziert wurde. Die Patienten hatten mindestens einen eindeutigen PMR-Schub während des Versuchs, die Corticosteroide auszuschleichen.

In der SAPHYR-Studie wurden Patienten mit aktiver PMR randomisiert und erhielten entweder 200 mg Sarilumab alle zwei Wochen mit einem vorgegebenen 14-wöchigen Prednison-Ausschleichen (n = 60) oder Placebo alle zwei Wochen mit einem vorgegebenen 52-wöchigen Prednison-Ausschleichen (n = 58). Ein Patient wurde in die mit 200 mg Sarilumab behandelte Gruppe randomisiert, aber nicht behandelt. Die Anzahl der Patienten, die die Studienbehandlung abgeschlossen hatten, betrug 42 (70 %) in der Sarilumab-Gruppe und 36 (62,1 %) in der Placebo-Gruppe. Patienten, bei denen ein Krankheitsschub auftrat oder die sich nicht an das zugewiesene Prednison-Ausschleichschema halten konnten, konnten Corticosteroide als Notfalltherapie erhalten.

Das Prednison-Ausschleichen unterschied sich in den beiden Behandlungsgruppen. Die kumulative tatsächlich verabreichte Prednisonäquivalent-Corticosteroiddosis in der Sarilumab-Gruppe (Median 777 mg) war niedriger im Vergleich zu Placebo (Median 2044 mg).

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit anhaltender Remission in Woche 52. Die anhaltende Remission war definiert als das Erreichen einer Krankheitsremission bis spätestens Woche 12, das Ausbleiben eines Krankheitsschubs von Woche 12 bis Woche 52, die anhaltende Reduktion des CRP (auf < 10 mg/l) von Woche 12 bis Woche 52 und die erfolgreiche Einhaltung des Prednison-Ausschleichens von Woche 12 bis Woche 52. Weitere Endpunkte umfassten die kumulative Gesamt-Corticosteroiddosis über 52 Wo-

Tabelle 6: Mittlere radiologische Veränderung in der MOBILITY-Studie von Baseline bis Woche 24 sowie Woche 52

	MOBILITY Unzureichendes MTX-Ansprechen		
	Placebo + MTX (n = 398)	Sarilumab 150 mg Q2W* + MTX (n = 400)	Sarilumab 200 mg Q2W* + MTX (n = 399)
Mittlere Veränderung bis Woche 24			
Modifizierter Total Sharp-Score (mTSS)	1,22	0,54†	0,13††
Erosions-Score (0–280)	0,68	0,26†	0,02††
Gelenkspaltverschmälerungs-Score	0,54	0,28	0,12†
Mittlere Veränderung bis Woche 52			
Modifizierter Total Sharp-Score (mTSS)‡	2,78	0,90††	0,25††
Erosions-Score (0–280)	1,46	0,42††	0,05††
Gelenkspaltverschmälerungs-Score	1,32	0,47†	0,20††

*Q2W = alle zwei Wochen

† p-Wert < 0,001

†† p-Wert < 0,0001

‡ Primärer Endpunkt

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse der MONARCH-Studie

	Adalimumab 40 mg Q2W* (n = 185)	Sarilumab 200 mg Q2W (n = 184)
DAS28-ESR (primärer Endpunkt) p-Wert gegenüber Adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
Remission gemäß DAS28-ESR (< 2,6), n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	13 (7,0 %)	49 (26,6 %) < 0,0001
ACR20-Responder, n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	108 (58,4 %)	132 (71,7 %) 0,0074
ACR50-Responder, n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	55 (29,7 %)	84 (45,7 %) 0,0017
ACR70-Responder, n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	22 (11,9 %)	43 (23,4 %) 0,0036
Mittlere Veränderung des HAQ-DI gegenüber Baseline (SD) p-Wert gegenüber Adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

* Umfasst auch Patienten, bei denen die Dosierung aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf Adalimumab 40 mg einmal wöchentlich erhöht wurde

chen, die Zeit bis zum ersten PMR-Schub und Patienten-berichtete Endpunkte.

Klinisches Ansprechen

Ein größerer Anteil der Patienten im Sarilumab-Arm erreichte in Woche 52 eine anhaltende Remission im Vergleich zum Placebo-Arm (p = 0,0193). Nach 52 Wochen erreichte ein höherer Anteil der Patienten im Sarilumab-Arm jede Komponente des Endpunkts der anhaltenden Remission im Vergleich zu Placebo. Die kumulative Corticosteroiddosis während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums war im Sarilumab-Arm niedriger im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 8 auf Seite 10).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kevzara (Sarilumab) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in dem Anwendungsgebiet der Polymyalgia rheumatica gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kevzara (Sarilumab) eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in dem Anwendungsgebiet der chronischen idiopathischen Arthritis (einschließlich rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis, Arthritis psoriatica und juveniler idiopathischer Arthritis) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rheumatoide Arthritis

Die Charakterisierung der Pharmakokinetik von Sarilumab erfolgte bei 2.186 mit Sarilumab behandelten Patienten mit RA, von denen 751 Patienten mit 150 mg und 891 Patienten mit 200 mg bis zu 52 Wochen lang alle zwei Wochen subkutan behandelt wurden.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit für Sarilumab nach subkutaner Injektion wurde mittels

Tabelle 8: Klinisches Ansprechen bei Erwachsenen mit aktiver PMR (SAPHYR-Studie)

		Placebo (n = 58)	Sarilumab (n = 60)	p-Wert vs Placebo
Anhaltende Remission in Woche 52				
Anzahl der Patienten mit anhaltender Remission	n (%)	6 (10,3)	17 (28,3)	
Anteilsdifferenz (95-%-KI) vs. Placebo			18,0 (4,15; 31,82)	0,0193
Komponenten der anhaltenden Remission in Woche 52				
Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen und CRP < 10 mg/l (Krankheitsremission*) bis spätestens Woche 12	n (%)	22 (37,9)	28 (46,7)	n. b.†
Ausbleiben eines Krankheits-schubs‡ von Woche 12 bis Woche 52	n (%)	19 (32,8)	33 (55,0)	n. b.
Anhaltende Absenkung des CRP-Werts (auf < 10 mg/l) von Woche 12 bis Woche 52	n (%)	26 (44,8)	40 (66,7)	n. b.
Erfolgreiche Einhaltung des Prednison-Ausschleichens von Woche 12 bis Woche 52	n (%)	14 (24,1)	30 (50,0)	n. b.

* Krankheitsremission ist definiert als das Abklingen der Anzeichen und Symptome der PMR und die Normalisierung des CRP (< 10 mg/l).

† n. b.: nicht berechenbar

‡ Schub ist definiert als das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf eine aktive PMR zurückzuführen sind und eine Erhöhung der Corticosteroiddosis erfordern, oder eine Erhöhung der ESR, die auf eine aktive PMR zurückzuführen ist und eine Erhöhung der Corticosteroiddosis erfordert.

pharmakokinetischer (PK) Populationsanalyse auf 80 % geschätzt. Die beobachtete mediane Zeit bis zur maximalen Arzneimittelkonzentration (*Time to Maximum Drug Concentration*, t_{max}) nach einmaliger subkutaner Gabe betrug 2 bis 4 Tage. Nach Mehrfachdosierung von 150 mg oder 200 mg alle zwei Wochen wurde der Steady State nach 12 bis 16 Wochen erreicht, wobei im Vergleich zu einer Einzeldosis eine 2- bis 3-fach erhöhte Konzentration festgestellt wurde.

Beim Dosierungsschema mit 150 mg Sarilumab alle zwei Wochen lagen die geschätzten Mittelwerte (\pm Standardabweichung [*Standard Deviation*, SD]) für die *Steady-State-Area under the Curve* (AUC) bei 210 ± 115 mg \cdot Tag/l, für die Minimalkonzentration (C_{min}) bei $6,95 \pm 7,60$ mg/l bzw. die Maximalkonzentration (C_{max}) bei $20,4 \pm 8,27$ mg/l.

Beim Dosierungsschema mit 200 mg Sarilumab alle zwei Wochen lagen die geschätzten Mittelwerte (\pm SD) für die Steady-State-AUC bei 396 ± 194 mg \cdot Tag/l, für die C_{min} bei $16,7 \pm 13,5$ mg/l bzw. für die C_{max} bei $35,4 \pm 13,9$ mg/l.

In einer Anwendungsstudie war die Exposition mit Sarilumab nach 200 mg Q2W nach Anwendung eines Fertigpens leicht höher im Vergleich zur Fertigspritze ($C_{max} + 24 - 34$ %, $AUC_{(0-2w)} + 7 - 21$ %).

Verteilung

Bei Patienten mit RA betrug das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State 8,3 l.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Sarilumab wurde nicht näher charakterisiert. Als monoklonaler Antikörper wird Sarilumab voraussichtlich auf die gleiche Art und Weise katabolisch in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten wie endogenes IgG.

Elimination

Sarilumab wird sowohl linear als auch nichtlinear eliminiert. Bei höheren Konzentrationen erfolgt die Elimination vorwiegend über eine lineare, nicht sättigbare Proteolyse, während bei geringeren Konzentrationen die nichtlineare, sättigbare zielvermittelte Elimination überwiegt. Diese parallelen Eliminationswege resultieren in einer initialen Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen und einer geschätzten effektiven Halbwertszeit im Steady State von 21 Tagen.

Nach der letzten Steady-State-Dosis von 150 mg Sarilumab bzw. 200 mg Sarilumab vergehen im Median 30 bzw. 49 Tage, bis die Konzentration unter ein nachweisbares Niveau fällt.

Monoklonale Antikörper werden nicht über die Nieren oder die Leber eliminiert.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Patienten mit RA wurde eine im Vergleich zur Dosis überproportional erhöhte pharmakokinetische Exposition beobachtet. Im Steady State erhöhte sich die Exposition im Verlauf des Dosierungsintervalls, gemessen als AUC, um etwa das Doppelte bei einer 1,33-fachen Erhöhung der Dosis von 150 mg alle zwei Wochen auf 200 mg alle zwei Wochen.

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 und OATP1B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide*). Bei 17 Patienten mit RA senkte eine einmalige subkutane Gabe von 200 mg Sarilumab in der darauffolgenden Woche die Exposition gegenüber Simvastatin und Simvastatin-Säure um 45 % respektive 36 % (siehe Abschnitt 4.5).

Polymyalgia rheumatica

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von subkutan verabreichtem Sarilumab bei PMR-Patienten wurden anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bestimmt, einschließlich spärlicher C_{trough} -Spiegel-Beobachtungen bei 58 PMR-Patienten, die mit wiederholter subkutaner Verabreichung von 200 mg Sarilumab alle zwei Wochen behandelt wurden. Für dieses Dosierungsschema lagen die geschätzten Mittelwerte (\pm SD) für die Steady-State-AUC bei 551 ± 321 mg \cdot Tag/l, für die C_{min} bei $27,0 \pm 21,5$ mg/l bzw. für die C_{max} bei $46,5 \pm 23,0$ mg/l. Analysen der PK-Daten deuten darauf hin, dass die mediane Zeit bis zum Erreichen des Steady State bei PMR-Patienten etwa 24 Wochen beträgt. Nach subkutaner Verabreichung kam es zu einer Akkumulation von Sarilumab mit einer 5- bis 6-fach erhöhten Konzentration basierend auf den mittleren Talspiegelkonzentrationen.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und Körpergewicht

Populationspezifische pharmakokinetische Analysen bei erwachsenen Patienten mit RA (im Alter von 18 bis 88 Jahren bei einem Anteil von 14 % im Alter von über 65 Jahren) haben gezeigt, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sarilumab haben.

Das Körpergewicht beeinflusste die Pharmakokinetik von Sarilumab. Bei Patienten mit erhöhtem Körpergewicht (> 100 kg) waren sowohl die 150-mg- als auch 200-mg-Dosis nachweislich wirksam; allerdings hatten Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg einen stärkeren therapeutischen Nutzen von der 200-mg-Dosis.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zu den Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sarilumab wurde keine formelle Studie durchgeführt. Eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung hatte keinerlei Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Sarilumab. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Zu den Auswirkungen einer Beeinträchtigung der Leber auf die Pharmakokinetik von Sarilumab wurde keine formelle Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, der Beurteilung des kanzerogenen Risikos und der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potenzial von Sarilumab zu bestimmen. Die Beweiskraft der vorliegenden Daten einer IL-6R α -Hemmung lässt hauptsächlich auf antitumorale Wirkungen schließen, die durch mehrere, überwiegend STAT3-hemmende Mechanismen vermittelt werden. *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Studien zu Sarilumab, in denen humane Tumorzelllinien zum Einsatz kamen, haben für Xenotransplantationen humaner Tumorzellen im Tiermodell eine Hemmung der STAT3-Aktivierung sowie eine Hemmung des Tumorwachstums ergeben.

Fertilitätsstudien bei männlichen und weiblichen Mäusen, in denen ein muriner Surrogat-Antikörper gegen Maus-IL-6R α verwendet wurde, zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

In einer erweiterten prä-/postnatalen Entwicklungstoxizitätsstudie wurde Javaneraffen ab einer frühen Trächtigkeitsphase bis zur natürlichen Geburt (etwa 21 Wochen) Sarilumab einmal wöchentlich intravenös verabreicht. Die maternale Exposition, die gemäß AUC nach subkutanen Dosen von 200 mg alle zwei Wochen bis etwa das 83-Fache der Exposition beim Menschen betrug, führte zu keinen Auswirkungen auf die Mutter oder den Embryo/Fetus. Im Hinblick auf das Körpergewicht sowie auf die Parameter der funktionalen oder morphologischen Entwicklung einschließlich skelettaler Bewertungen, auf die Immunphänotypisierung peripherer Blutlymphozyten und auf mikroskopische Bewertungen hatte Sarilumab keinerlei Auswirkung auf die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit oder die bis zu einem Monat nach der Geburt bewerteten Neugeborenen. Sarilumab war bis zu einem Monat im Serum der Neugeborenen nachweisbar. Der Übergang von Sarilumab in die Muttermilch von Javaneraffen wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Arginin
Polysorbat 20 (E 432)
Sucrose
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

3 Jahre.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Kevzara innerhalb von 14 Tagen an-

gewendet werden und darf nicht über 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Darreichungsform enthält 1,14 ml Lösung in einer Spritze (Typ-1-Glas) mit einer aufgesetzten Edelstahlkanüle und Elastomer-Kolbenstopfen.

150-mg-Fertigspritze:

Die Fertigspritze zur einmaligen Anwendung verfügt über eine Verschlusskappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk, eine Kolbenstange aus weißem Polystyrol und eine Fingerauflage aus hellorangefarbenem Polypropylen.

200-mg-Fertigspritze:

Die Fertigspritze zur einmaligen Anwendung verfügt über eine Verschlusskappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk, eine Kolbenstange aus weißem Polystyrol und eine Fingerauflage aus dunkelorangefarbenem Polypropylen.

150-mg-Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind eingebaut in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit gelbem Nadelschutz und hellorangefarbener Verschlusskappe.

200-mg-Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind eingebaut in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit gelbem Nadelschutz und dunkelorangefarbener Verschlusskappe.

Packungsgrößen:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 (3 Packungen mit je 2) Fertigspritzen
- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 (3 Packungen mit je 2) Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze/der Fertigpen ist vor der Anwendung zu überprüfen. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist, Partikel enthält oder wenn irgendein Bestandteil des Produkts beschädigt aussieht.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte die Kevzara-Injektion Raumtemperatur (< 25 °C) annehmen dürfen (30 Minuten Wartezeit für die Fertigspritze bzw. 60 Minuten Wartezeit für den Fertigpen), bevor sie verabreicht wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze/der Fertigpen in

ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/17/1196/001
EU/1/17/1196/002
EU/1/17/1196/003
EU/1/17/1196/004
EU/1/17/1196/005
EU/1/17/1196/006
EU/1/17/1196/007
EU/1/17/1196/008
EU/1/17/1196/009
EU/1/17/1196/010
EU/1/17/1196/011
EU/1/17/1196/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich

genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Webseite heruntergeladen werden:

Deutschland

<https://mein.sanofi.de/produkte/kevzara>

Österreich

url.sanofi.at/rmp

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

