▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Mirikizumab in 15 ml Lösung (20 mg/ml).

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) beträgt die endgültige Konzentration etwa 1,1 mg/ml bis etwa 4,6 mg/ml zur Behandlung von Colitis ulcerosa und etwa 3,6 mg/ml bis etwa 9 mg/ml zur Behandlung von Morbus Crohn.

Mirikizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Eierstockzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 15 ml Durchstechflasche enthält etwa 18 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Das Konzentrat ist eine klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von circa 5,5 und einer Osmolarität von circa 300 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colitis ulcerosa

Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Morbus Crohn

Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn Erfahrung hat.
Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur für die Induktionsdosis verwendet werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa

Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.

Induktionsdosis
Die Induktionsdosis beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.

Erhaltungsdosis
Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase. Diese kann entweder als zwei Fertigspritzen oder Fertigpens zu jeweils 100 mg oder als eine Fertigspritze oder ein Fertigpen zu jeweils 200 mg verabreicht werden.

Zur Dosierung des subkutanen Erhaltungsschemas siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Omvoh 100 mg und Omvoh 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Omvoh 100 mg und Omvoh 200 mg Injektionslösung im Fertigpen.

Die Patienten sollten nach der 12-wöchigen Induktionsphase untersucht werden und bei adäquatem therapeutischem Ansprechen auf die Erhaltungsdosierung umgestellt werden. Bei Patienten, die in Woche 12 der Induktionsphase keinen adäquaten therapeutischen Nutzen erzielen, kann Mirikizumab 300 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 12, 16 und 20 fortgesetzt werden (erweiterte Induktionstherapie). Wenn mit der zusätzlichen intravenösen Therapie ein therapeutischer Nutzen erzielt wird, können die Pa-

tienten ab Woche 24 mit einer subkutanen Erhaltungsdosis von Mirikizumab (200 mg) alle 4 Wochen beginnen. Mirikizumab sollte bei Patienten, die bis Woche 24 keinen therapeutischen Nutzen durch eine erweiterte Induktionstherapie zeigen, abgesetzt werden.

Patienten, die während der Erhaltungstherapie das therapeutische Ansprechen verlieren, können 300 mg Mirikizumab als intravenöse Infusion alle 4 Wochen für insgesamt 3 Dosen (Reinduktion) erhalten. Wenn durch diese erneute intravenöse Therapie ein klinischer Nutzen erzielt wird, können Patienten die subkutane Gabe von Mirikizumab alle 4 Wochen wieder aufnehmen. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer wiederholten Reinduktionstherapie wurden nicht untersucht.

Morbus Crohn

Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.

Induktionsdosis
Die Induktionsdosis beträgt jeweils 900 mg (3 Durchstechflaschen mit je 300 mg) als intravenöse Infusion (i.v.) über mindestens 90 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.

Erhaltungsdosis
Die Erhaltungsdosis beträgt 300 mg (d. h. eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit 100 mg und eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit 200 mg) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.
Die Injektionen können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Zur Dosierung des subkutanen Erhaltungsschemas, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Omvoh Injektionslösung in einer Fertigspritze und im Fertigpen.
Es sollte erwogen werden, die Behandlung bei Patienten abzusetzen, die bis Woche 24 keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens gezeigt haben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen im Alter ab 75 Jahren vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Omvoh wurde bei diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von monoklonalen Antikörpern haben. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omvoh bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.
Es gibt in den Anwendungsgebieten Colitis ulcerosa und Morbus Crohn keinen relevanten Nutzen von Omvoh bei Kindern unter 2 Jahren.

Art der Anwendung

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichung der verdünnten Lösung

- Das Besteck für die intravenöse Verabreichung (Infusionsleitung) sollte an den vorbereiteten Infusionsbeutel angeschlossen und die Leitung vorgefüllt werden.
    - Bei Colitis ulcerosa sollte die Infusion mindestens über 30 Minuten verabreicht werden.
    - Bei Morbus Crohn sollte die Infusion mindestens über 90 Minuten verabreicht werden.
- Am Ende der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9 %-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5 %-iger Glucoselösung zur Injektion gespült werden, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde. Die Spülung sollte mit der gleichen Rate wie die Omvoh-Verabreichung erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die Omvoh-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 30-minütigen (Colitis ulcerosa) bzw. 90-minütigen (Morbus Crohn) Infusionszeit hinzu.

4.3 Gegenanzeigen

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

Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (aktive Tuberkulose).

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Die meisten waren leicht oder moderat, schwere Reaktionen traten gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, auftritt, muss Mirikizumab sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Mirikizumab kann das Risiko einer schweren Infektion erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Mirikizumab sollte bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht begonnen werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder adäquat behandelt wird (siehe Abschnitt 4.3). Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor Beginn der Anwendung von Mirikizumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer Vorgeschichte mit rezidivierenden Infektionen abgewogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen akuten oder chronischen Infektion auftreten. Wenn sich eine schwere Infektion entwickelt, sollte das Absetzen von Mirikizumab in Erwägung gezogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Bewertung des Tuberkulose-Status vor Behandlungsbeginn
Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose (TBC) untersucht werden. Patienten, die Mirikizumab erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TBC in der Vorgeschichte, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, sollte vor Beginn der Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Hepatische Enzymerhöhungen

Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (einschließlich eines Falles, der die Kriterien des Hy´schen Gesetzes erfüllte) traten bei Patienten auf, die Mirikizumab in klinischen Studien erhielten. Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion (ggf. einschließlich einer verlängerten Induktionsphase) bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1 – 4 Monate) gemäß des Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden. Wenn Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) beobachtet werden und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, muss Mirikizumab abgesetzt werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Mirikizumab sollte der Abschluss aller Impfungen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen in Erwägung gezogen werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Mirikizumab behandelt werden. Es liegen keine Daten zum Impfansprechen auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Colitis ulcerosa
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 177 mg (für einen 50-ml-Beutel) bis 885 mg (für einen 250-ml-Beutel) verabreicht, entsprechend 9 - 44 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Morbus Crohn
Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 54 mg Natrium pro 900 mg Dosis, entsprechend 2,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 195 mg (für einen 100-ml-Beutel) bis 726 mg (für einen 250-ml-Beutel) verabreicht, entsprechend 10 - 36 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Polysorbate

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg/ml Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 7,5 mg für die Induktionsdosis zur Behandlung von Colitis ulcerosa und entsprechend 22,5 mg für die Induktionsdosis zur Behandlung von Morbus Crohn. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
In klinischen Studien hatte die gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden oder oralen Immunmodulatoren keinen Einfluss auf die Sicherheit von Mirikizumab.
Populationspharmakokinetische Datenanalysen zeigten, dass die Clearance von Mirikizumab durch die gleichzeitige Verabreichung von 5-ASA (5-Aminosalicylsäure), Corticosteroiden oder oralen Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Thioguanin und Methotrexat) nicht beeinflusst wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für mindestens 10 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mirikizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Omvoh während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Mirikizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die kurze Zeit später niedrige Konzentrationen erreichen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Omvoh verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fruchtbarkeit

Die Wirkung von Mirikizumab auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (9,8 %, am häufigsten Nasopharyngitis), Kopfschmerzen (3,2 %), Ausschlag (1,3 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (10,8 %, Erhaltungsphase).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Die Häufigkeitskategorie basiert für jede Nebenwirkung auf der folgenden Häufigkeitsdefinition: 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).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege [a]
	Gelegentlich	Herpes Zoster
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag [b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle [c]
	Gelegentlich	Reaktionen an der Infusionsstelle [d]
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Alanin-Aminotransferase
	Gelegentlich	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase

a *Umfasst: akute Sinusitis, COVID-19, Nasopharyngitis, oropharyngeale Beschwerden, oropharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege.*

b *Umfasst: Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag und papulöser und juckender Ausschlag.*

c *Während der Mirikizumab-Erhaltungstherapie berichtet, in der die Behandlung mit Mirikizumab als subkutane Injektion verabreicht wurde.*

d *Während der Mirikizumab-Induktionstherapie berichtet, in der die Behandlung mit Mirikizumab als intravenöse Infusion verabreicht wurde.*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen (Induktionstherapie)
Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 0,4 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten gemeldet. Alle infusionsbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als nicht schwerwiegend eingestuft.

Reaktionen an der Injektionsstelle (Erhaltungstherapie)
Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 10,8 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten gemeldet. Die häufigsten Reaktionen waren Schmerzen, Reaktionen und Erythem an der Injektionsstelle. Diese Symptome wurden als nicht schwerwiegend, leicht und von vorübergehender Natur beschrieben.
Die oben beschriebenen Ergebnisse wurden mit der ursprünglichen Darreichungsform von Omvoh erzielt. In einer doppelblinden, 2-armigen, randomisierten, parallelen Einzeldosis-Studie an 60 gesunden Probanden, die 200 mg Mirikizumab (2 Injektionen von 100 mg in einer Fertigspritze) der ursprünglichen Darreichungsform mit der überarbeiteten Darreichungsform verglich, wurden 1 Minute nach der Injektion mit statistischer Signifikanz niedrigere VAS-Schmerzwerte mit der überarbeiteten (12,6) gegenüber der ursprünglichen Darreichungsform (26,1) erzielt.

Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)
In den ersten 12 Wochen wurde bei 0,6 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten ein Anstieg der ALT gemeldet. AST-Erhöhungen wurden bei 0,4 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten berichtet. Alle Nebenwirkungen wurden als leicht bis moderat im Schweregrad und als nicht schwerwiegend eingestuft.

Über alle Behandlungszeiträume von Mirikizumab im klinischen Entwicklungsprogramm für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (einschließlich der placebokontrollierten und unverblindeten Induktions- und Erhaltungsphase) kam es zu Anstiegen der ALT auf ≥ 3 x Obergrenze des Normalwerts (ULN: *upper limit of normal*) (2,3 %), ≥ 5 x ULN (0,7 %) und ≥ 10 x ULN (0,2 %) und AST bis ≥ 3 x ULN (2,2 %), ≥ 5 x ULN (0,8 %) und ≥ 10 x ULN (0,1 %) bei Patienten, die Mirikizumab erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Diese Erhöhungen traten sowohl zusammen mit als auch ohne eine Erhöhung des Gesamtbilirubins auf.

Immunogenität
In den Colitis ulcerosa Studien entwickelten bis zu 23 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten nach 12 Behandlungsmonaten Anti-Wirkstoff-Antikörper, von denen die meisten einen niedrigen Titer aufwiesen und positiv auf neutralisierende Aktivität getestet wurden. Bei etwa 2 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten waren höhere Antikörpertiter mit niedrigeren Mirikizumab-Serumkonzentrationen und einem verringerten klinischen Ansprechen assoziiert.

In der Morbus Crohn Studie entwickelten 12,7 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten nach 12- Behandlungsmonaten Anti-Wirkstoff-Antikörper, von denen die meisten einen niedrigen Titer aufwiesen und positiv auf neutralisierende Aktivität getestet wurden. Es wurde keine klinisch signifikante Wirkung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern auf die Pharmakokinetik oder die Wirksamkeit von Mirikizumab festgestellt.

In den Colitis ulcerosa und Morbus Crohn Studien wurde kein Zusammenhang zwischen Anti-Mirikizumab-Antikörpern und Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle gefunden.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: https://www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Mirikizumab-Dosen von bis zu 2 400 mg intravenös und bis zu 500 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC24

Wirkmechanismus

Mirikizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper gegen Interleukin-23 (Anti-IL-23), der selektiv an die p19-Untereinheit des humanen IL-23-Zytokins bindet und dessen Wechselwirkung mit dem IL-23-Rezeptor hemmt.

IL-23, ein regulatorisches Zytokin, beeinflusst die Differenzierung, Expansion und das Überleben von T-Zell-Untergruppen (z. B. Th17-Zellen und Tc17-Zellen) und Untergruppen von angeborenen Immunzellen, die Quellen für Effektor-Zytokine darstellen, einschließlich IL-17A, IL-17F und IL-22, die entzündliche Erkrankungen antreiben. Beim Menschen wurde gezeigt, dass die selektive Blockade von IL-23 die Produktion dieser Zytokine normalisiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Phase-3-Studien zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden entzündliche Biomarker gemessen. Mirikizumab, das während der Induktionsphase alle 4 Wochen intravenös verabreicht wurde, reduzierte die Spiegel von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein von Studienbeginn bis Woche 12 signifikant. In der Erhaltungsphase, während der Mirikizumab alle 4 Wochen subkutan appliziert wurde, blieben die Spiegel von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein bis zu 52 Wochen gleichermaßen signifikant reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. Eingeschlossene Patienten hatten seit mindestens 3 Monaten eine bestätigte Diagnose einer Colitis ulcerosa und eine mittelschwere bis schwere aktive Erkrankung, definiert als modifizierter Mayo-Score von 4 bis 9, einschließlich eines Mayo-Endoskopie-Subscores ≥ 2. Patienten mussten auf Corticosteroide oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin, Azathioprin) oder mindestens ein Biologikum (ein TNFα-Antagonist und/oder Vedolizumab) oder Tofacitinib unzureichend angesprochen haben (definiert als Verlust des Ansprechens, unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz).

LUCENT-1 war eine intravenöse Induktionsstudie mit einer Behandlungsdauer von bis zu 12 Wochen, gefolgt von einer 40-wöchigen subkutanen randomisierten Erhaltungsstudie (LUCENT-2). Die Behandlung umfasste somit mindestens 52 Wochen. Das Durchschnittsalter betrug 42,5 Jahre. 7,8 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt und 1,0 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 59,8 % waren Männer; 40,2 % waren Frauen. 53,2 % hatten eine aktive Erkrankung hohen Schweregrades mit einem modifizierten Mayo-Score von 7 bis 9.

Die für LUCENT-1 und LUCENT-2 vorgelegten Wirksamkeitsergebnisse basierten auf einer zentralen Auswertung von Endoskopien und Histologie.

LUCENT 1

LUCENT-1 umfasste 1 162 Patienten in der primären Wirksamkeitspopulation. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Dosis von 300 mg Mirikizumab mittels intravenöser Infusion oder Placebo in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 mit einem Randomisierungsverhältnis von 3:1. Der primäre Endpunkt für die Induktionsstudie war der Anteil der Studienteilnehmer in klinischer Remission [modifizierter Mayo-Score (MMS), definiert als: Stuhlfrequenz (SF)-Subscore = 0 oder 1 mit einer Abnahme von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert, rektale Blutung (RB) Subscore = 0 und endoskopischer Subscore (ES) = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)] in Woche 12.

Patienten in diesen Studien erhielten teilweise Begleittherapien, darunter Aminosalicylate (74,3 %), immunmodulatorische Wirkstoffe (24,1 % wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat) und orale Corticosteroide (39,9 %; Prednison-Tagesdosis bis zu 20 mg oder äquivalent) in einer stabilen Dosis vor und während der Induktionsphase. Gemäß Protokoll wurden orale Corticosteroide nach der Induktion ausgeschlichen.

57,1 % der primären Wirksamkeitspopulation waren weder mit Biologika noch mit Tofacitinib vorbehandelt. 41,2 % der Patienten sprachen nicht auf ein Biologikum oder Tofacitinib an. Bei 36,3 % der Patienten war mindestens eine vorherige Anti-TNF-Therapie fehlgeschlagen, 18,8 % sprachen nicht auf Vedolizumab und 3,4 % der Patienten sprachen nicht auf Tofacitinib an. 20,1 % sprachen auf mehr als ein Biologikum oder Tofacitinib nicht an. Weitere 1,7 % hatten zuvor ein Biologikum oder Tofacitinib erhalten und sprachen darauf an.

In LUCENT-1 befand sich in Woche 12 ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der mit Mirikizumab behandelten Gruppe in klinischer Remission im Vergleich zur Placebogruppe (Tabelle 2). Bereits in Woche 2 erreichten die mit Mirikizumab behandelten Patienten eine stärkere Reduktion des RB-Subscores und eine Abnahme des SF-Subscores.

Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit in LUCENT-1 (Woche 12, sofern nicht anders angegeben)

	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Unterschied der Behandlung und 99,875 % KI
	n	%	n	%	
Klinische Remission *[1]	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 %; 19,1 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	---
Alternative klinische Remission *[2]	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 %; 19,3 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	---

	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Unterschied der Behandlung und 99,875 % KI
	n	%	n	%	
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	---
Klinisches Ansprechen *3	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %; 32,0 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Endoskopische Verbesserung *4	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %; 24,5 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Symptomatische Remission (Woche 4) *5	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %; 16,9 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Symptomatische Remission *5	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %; 27,6 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---
Histo-endoskopische Schleimhautverbesserung *6	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 %; 21,4 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Unterschied der Behandlung und 99,875 % KI
	LS mean	Standardfehler	LS mean	Standardfehler	
Schweregrad des imperativen Stuhldrangs *7	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47; -0,44) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; i.v. = intravenös; LS = *Least square* (Methode der kleinsten Quadrate)

*1 *Klinische Remission basiert auf dem modifizierten Mayo-Score (MMS) und ist definiert als: Stuhlfrequenz (SF)-Subscore = 0 oder 1 mit einer Abnahme von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert und Rektalblutungs-Subscore (RB) = 0 und endoskopischer Subscore (ES) = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)*

*2 *Alternative klinische Remission basiert auf dem modifizierten Mayo-Score (MMS) und ist definiert als: Stuhlfrequenz (SF)-Subscore = 0 oder 1, und Rektalblutungs-Subscore (RB) = 0 und endoskopischer Subscore (ES) = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)*

*3 *Das klinische Ansprechen basiert auf dem MMS und ist definiert als: Eine Abnahme des MMS um ≥ 2 Punkte und eine Abnahme um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert sowie eine Abnahme des RB-Subscores um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert oder ein RB-Score von 0 oder 1*

*4 *Endoskopische Verbesserung definiert als: ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)*

*5 *Symptomatische Remission definiert als: SF = 0, oder SF = 1 mit einer Abnahme von ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert und RB = 0*

*6 *Histo-endoskopische Schleimhautverbesserung, definiert als Erreichen von beidem:*
1. Histologische Verbesserung, definiert unter Verwendung des Geboes-Scoring-Systems mit neutrophiler Infiltration in < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe.
2. Endoskopische Verbesserung, definiert als ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität).

*7 *Änderung der Punktzahl in der Urgency Numeric Rating Scale gegenüber dem Ausgangswert*

a) *Weitere 5 Patienten unter Placebo und 15 Patienten unter Mirikizumab wurden zuvor mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor behandelt, ohne dass es zum Therapieversagen kam.*
b) *Verlust des Ansprechens, unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz.*
c) *$p < 0,001$*
d) *Die Mirikizumab-Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten, bei denen mehr als ein Biologikum oder JAK-Inhibitor nicht angesprochen hatten, stimmten mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.*

LUCENT-2
LUCENT-2 untersucht 544 der 551 Patienten, die in LUCENT-1 in Woche 12 ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab erreichten (siehe Tabelle 2). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 erneut randomisiert und erhielten 40 Wochen lang alle 4 Wochen (das sind 52 Wochen nach Beginn der Induktionsphase) eine subkutane Erhaltungstherapie mit 200 mg Mirikizumab oder Placebo. Der primäre Endpunkt für die Erhaltungsstudie war der Anteil der Patienten in klinischer Remission (gleiche Definition wie in LUCENT-1) in Woche 40. Bei Patienten, die während LUCENT-1 Corticosteroide erhielten, war ein Ausschleichen der Corticosteroide beim Eintritt in LUCENT-2 erforderlich. In der mit Mirikizumab behandelten Gruppe befanden sich in Woche 40 signifikant mehr Patienten in klinischer Remission als in der Placebogruppe (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit in LUCENT-2 (Woche 40; 52 Wochen nach Beginn der Induktionsphase)

	Placebo n = 179		Mirikizumab s.c. n = 365		Unterschied der Behandlung und 95 % KI
n	%	n	%		
Klinische Remission *1	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 %; 31,2 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	---
Alternative klinische Remission *2	47	26,3 %	189	51,8 %	24,1 % (16,0 %; 32,2 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	---
Aufrechterhaltung der klinischen Remission bis Woche 40 *3	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 %; 39,2 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---
Corticosteroidfreie Remission *4	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %; 29,1 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Endoskopische Verbesserung *5	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 %; 36,8 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---
Histo-endoskopische Schleimhautremission *6	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %; 27,6 %) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---
Remission des imperativen Stuhldrangs *7	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %; 26,4 %) [c]

	Placebo n = 179		Mirikizumab s.c. n = 365		Unterschied der Behandlung und 95 % KI
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---
	Placebo n = 179		Mirikizumab s.c. n = 365		Unterschied der Behandlung und 95 % KI
	LS mean	Standardfehler	LS mean	Standardfehler	
Schweregrad des imperativen Stuhldrangs [*8]	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) [c]
Patienten, die Biologika und JAK-Inhibitor-naiv waren [a]	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum oder JAK-Inhibitor [d] versagt [b] hat	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; s.c. = subkutan; LS = *Least square* (Methode der kleinsten Quadrate)

*1, 2 *Siehe Fußnoten zu Tabelle 2*

*3 *Der Anteil der Patienten, die sich in Woche 40 in klinischer Remission befanden, unter den Patienten in klinischer Remission in Woche 12, wobei die klinische Remission definiert ist als: Stuhlfrequenz (SF)-Subscore = 0 oder SF = 1 mit einer Abnahme von ≥ 1-Punkt gegenüber dem Induktions-Ausgangswert, Rektalblutungs-Subscore (RB) = 0 und endoskopischer Subscore (ES) = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)*

*4 *Corticosteroidfreie Remission ohne Operation, definiert als: Klinische Remission in Woche 40 und symptomatische Remission in Woche 28 und keine Corticosteroidanwendung für ≥ 12 Wochen vor Woche 40*

*5 *Endoskopische Verbesserung definiert als: ES = 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)*

*6 *Histo-endoskopische Schleimhautremission, definiert als das Erreichen von beidem: 1. Histologische Remission, definiert als Geboes-Subscores von 0 für die Grade: 2b (Lamina propria Neutrophile), und 3 (Neutrophile im Epithel), und 4 (Kryptenzerstörung), und 5 (Erosion oder Ulzeration).*
2. Mayo-Endoskopie-Score 0 oder 1 (ohne Schleimhautvulnerabilität)

*7 *Numeric Rating Scale (NRS) 0 oder 1 bei Patienten mit Urgency NRS ≥ 3 zu Studienbeginn in LUCENT 1*

*8 *Änderung der Punktzahl des Urgency NRS Scores gegenüber dem Ausgangswert*

a) Ein (1) weiterer Patient unter Placebo und 8 Patienten unter Mirikizumab wurden zuvor mit einem Biologikum oder JAK-Hemmer behandelt, ohne dass es zum Therapieversagen kam.

b) Verlust des Ansprechens, unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz.

c) $p < 0,001$

d) Die Mirikizumab-Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten, bei denen mehr als ein Biologikum oder JAK-Inhibitor nicht angesprochen hatten, stimmten mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Mirikizumab war über die Untergruppen hinweg konsistent, d. h. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Schweregrad der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn und Region. Die Ausprägung der Wirksamkeit kann variieren.

In Woche 40 zeigte ein größerer Anteil der Patienten in der auf Mirikizumab randomisierten Mirikizumab-Responder-Gruppe (80 %) ein klinisches Ansprechen (definiert als Abnahme des MMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % Abnahme gegenüber dem Ausgangswert und eine Abnahme des RB-Subscores um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert oder ein RB-Score von 0 oder 1), im Vergleich zu der Mirikizumab-Responder-Gruppe (49 %), die auf Placebo randomisiert wurde.

Woche-24-Responder auf erweiterte Induktion mit Mirikizumab (LUCENT-2)
Von jenen Mirikizumab-Patienten, die in Woche 12 von LUCENT-1 nicht ansprachen und unverblindet 3 zusätzliche Dosen von 300 mg Mirikizumab i.v. alle 4 Wochen (Q4W) erhielten, erreichten 53,7 % in Woche 12 von LUCENT-2 ein klinisches Ansprechen. 52,9 % dieser Mirikizumab-Patienten setzten die Erhaltungstherapie fort und erhielten 200 mg Mirikizumab Q4W subkutan. Von diesen Patienten erreichten 72,2 % ein klinisches Ansprechen und 36,1 % eine klinische Remission in Woche 40.

Wiederherstellung der Wirksamkeit nach Verlust des Ansprechens auf Mirikizumab-Erhaltungstherapie (LUCENT-2)
19 Patienten (5,2 %) von LUCENT-2, bei denen zwischen Woche 12 und 28 ein Verlust des Ansprechens auftrat, erhielten eine unverblindete Mirikizumab-Reinduktion als dreimalige Gabe von 300 mg Mirikizumab i.v. Q4W. 12 dieser Patienten (63,2 %) erreichten symptomatisches Ansprechen und 7 Patienten (36,8 %) erreichten eine symptomatische Remission nach 12 Wochen.

Endoskopische Normalisierung in Woche 40
Die Normalisierung des endoskopischen Erscheinungsbildes der Schleimhaut wurde als endoskopischer Mayo-Subscore von 0 definiert. In Woche 40 von LUCENT-2 wurde eine endoskopische Normalisierung bei 81/365 (22,2 %) der mit Mirikizumab behandelten Patienten und bei 24/179 (13,4 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht.

Histologische Ergebnisse
In Woche 12 erreichte ein größerer Anteil der Patienten in der Mirikizumab-Gruppe eine histologische Verbesserung (39,2 %) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (20,7 %). In Woche 40 wurde bei mehr Patienten in der Mirikizumab-Gruppe (48,5 %) im Vergleich zu Placebo (24,6 %) eine histologische Remission beobachtet.

Stabile Aufrechterhaltung der symptomatischen Remission
Eine stabile Aufrechterhaltung der symptomatischen Remission wurde definiert als der Anteil der Patienten in symptomatischer Remission bei mindestens 7 von 9 Besuchen von Woche 4 bis Woche 36 sowie in Woche 40 von LUCENT-2 unter den Patienten in symptomatischer Remission und klinischem Ansprechen in Woche 12 von LUCENT-1. Die stabile Aufrechterhaltung der symptomatischen Remission in Woche 40 von LUCENT-2 erreichten zu einem größeren Teil die mit Mirikizumab behandelten Patienten (69,7 %) im Vergleich zu Patienten, die Placebo (38,4 %) erhielten.

Verlängerungsstudie
Patienten, die in LUCENT-1 auf die Induktionsbehandlung mit Mirikizumab ansprachen, in LUCENT-2 erneut randomisiert einer Erhaltungstherapie mit Mirikizumab zugeteilt wurden und eine kontinuierliche Behandlung mit Mirikizumab über 52 Wochen abschlossen, wurden in die Langzeit-Verlängerungsstudie LUCENT-3 aufgenommen (n = 316). Unter den Patienten, die in Woche 52 in klinischer Remission waren (n = 179), blieb bei 62,2 % die klinische Remission aufrecht, 65,5 % erreichten eine endoskopische Verbesserung (z. B. endoskopische Remission) und 52,8 % erreichten eine histo-endoskopische Schleimhautremission (*histologic-endoscopic mucosal remission*, HEMR,) in Woche 212.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
In Woche 12 von LUCENT-1 zeigten Patienten, die Mirikizumab erhielten, im Vergleich zu Placebo Patienten signifikant größere klinisch relevante Verbesserungen beim Gesamtscore des Fragebogens zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) ($p \leq 0{,}001$). Das IBDQ-Ansprechen wurde definiert als eine Verbesserung des IBDQ-Scores um mindestens 16 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und eine IBDQ-Remission wurde als ein Score von mindestens 170 Punkten definiert. In Woche 12 von LUCENT-1 erreichten 57,5 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten eine IBDQ-Remission gegenüber 39,8 % der Placebo Patienten ($p < 0{,}001$). 72,7 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten erreichten ein IBDQ-Ansprechen gegenüber 55,8 % unter Placebo. In Woche 40 von LUCENT-2 erreichten 72,3 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten eine Aufrechterhaltung der IBDQ-Remission gegenüber 43,0 % der mit Placebo behandelten Patienten und 79,2 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten erreichten ein IBDQ-Ansprechen gegenüber 49,2 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Ergebnisse, die von Patienten berichtet wurden
Bei Patienten, die in LUCENT-1 mit Mirikizumab behandelt wurden, wurde bereits in Woche 2 eine Verringerung des imperativen Stuhldrangs beobachtet. Patienten, die Mirikizumab erhielten, erreichten im Vergleich zu Patienten in der Placebogruppe in Woche 12 in LUCENT-1 (22,1 % vs. 12,3 %) und in Woche 40 in LUCENT-2 (42,9 % vs. 25 %) signifikant häufiger eine Remission des imperativen Stuhldrangs. Patienten, die Mirikizumab erhielten, zeigten bereits in Woche 2 von LUCENT-1 signifikante Verbesserungen der Fatigue. Die Verbesserungen hielten bis zur Woche 40 von LUCENT-2 an. Bereits in Woche 4 war ebenso eine signifikant stärkere Verringerung der Bauchschmerzen zu verzeichnen.

Krankenhausaufenthalte und Operationen im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa
Bis Woche 12 von LUCENT-1 betrug der Anteil der Patienten mit CU-bedingten Krankenhausaufnahmen 0,3 % (3/868) in der Mirikizumab- und 3,4 % (10/294) in der Placebo-Gruppe. Operationen im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa wurden bei 0,3 % (3/868) der Patienten, die Mirikizumab erhielten, und bei 0,7 % (2/294) der Patienten in der Placebogruppe gemeldet. Im Mirikizumab-Arm von LUCENT-2 gab es keine Krankenhausaufnahmen und keine Operationen im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa.

Morbus Crohn

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn in VIVID-1, einer randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten klinischen Studie, untersucht. Die Patienten wiesen ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber Corticosteroiden, Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin) oder einer biologischen Behandlung (z. B. TNFα-Antagonist oder Integrin-Rezeptor-Antagonist) auf.
Diese Studie umfasste eine 12-wöchige Induktionsphase mit intravenöser Infusion von Mirikizumab, gefolgt von einer 40-wöchigen Erhaltungsphase mit subkutaner Injektion von Mirikizumab. Sie umfasste auch einen Ustekinumab-Vergleichsarm in der Induktions- und Erhaltungsphase.

VIVID-1
In der Studie VIVID-1 wurde die Wirksamkeit bei 1 065 Patienten, die im Verhältnis 6:3:2 randomisiert wurden, untersucht. Die Patienten erhielten entsprechend der Randomisierung Mirikizumab 900 mg durch intravenöse Infusion (i.v.) in Woche 0, Woche 4 und Woche 8, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg durch subkutane Injektion (s.c.) in Woche 12 und dann alle 4 Wochen (Q4W) für 40 Wochen; Ustekinumab etwa 6 mg/kg durch i.v. Verabreichung in Woche 0, gefolgt von 90 mg s.c. alle 8 Wochen (Q8W) ab Woche 8 oder Placebo. Patienten, die zu Studienbeginn auf Placebo randomisiert wurden und in Woche 12 gemäß Patient-Reported Outcomes (PRO) ein klinisches Ansprechen erreichten (definiert als eine Abnahme der Stuhlfrequenz (SF) und/oder der Bauchschmerzen um mindestens 30 %, wobei keiner der beiden Werte schlechter war als zu Studienbeginn), blieben unter Placebo. Patienten, die zu Studienbeginn auf Placebo randomisiert wurden und in Woche 12 kein klinisches Ansprechen nach PRO erreichten, erhielten Mirikizumab 900 mg als i.v. Infusion in Woche 12, Woche 16 und Woche 20, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg Q4W s.c. in Woche 24 bis Woche 48.

Die Krankheitsaktivität zu Studienbeginn wurde anhand von (1) dem ungewichteten Tagesmittelwert von SF, (2) dem ungewichteten täglichen durchschnittlichen Bauchschmerz (im Bereich von 0 bis 3) und (3) dem „*Simple Endoscopic Score for Crohn's disease* (SES-CD)" (im Bereich von 0 bis 56) bewertet.

Ein moderater bis schwerer aktiver Morbus Crohn wurde durch SF ≥ 4 und/oder Bauchschmerzen ≥ 2 und SES-CD ≥ 7 (zentral beurteilt) für Patienten mit ileokolischer und isolierter Kolon Erkrankung oder ≥ 4 für Patienten mit isolierter Erkrankung des Ileums definiert. Zu Studienbeginn hatten die Patienten eine mediane SF von 6, Bauchschmerzen von 2 und SES-CD von 12.

Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 36 Jahren (Bereich 18 bis 76 Jahre); 45 % waren weiblich; und 72 % identifizierten sich als Weiße, 25 % als Asiaten, 2 % als Schwarze und 1 % als eine andere Herkunftsgruppe. Die Patienten durften stabile Dosen von Corticosteroiden, Immunmodulatoren (z. B. 6-Mercatopurin, Azathioprin oder Methotrexat) und/oder Aminosalicylate einnehmen. Zu Studienbeginn erhielten 31 % der Patienten orale Corticosteroide, 27 % Immunmodulatoren und 44 % Aminosalicylate.

Zu Studienbeginn hatten 49 % einen Verlust des Ansprechens, ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer oder mehreren biologischen Therapien (vorheriges Biologika-Versagen); 46 % der Patienten wiesen eine Vorbehandlung mit TNFα-Antagonisten und 11 % mit Vedolizumab auf.

Die co-primären Endpunkte von VIVID-1 waren (1) das klinische Ansprechen nach PRO in Woche 12 und das endoskopische Ansprechen in Woche 52 im Vergleich zu Placebo und (2) das klinische Ansprechen nach PRO in Woche 12 und die klinische Remission nach dem *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) in Woche 52; die Ergebnisse für die co-primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 52 im Vergleich zu Placebo sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 12 im Vergleich zu Placebo sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Anteil der Patienten mit Morbus Crohn, die in Woche 52 die Wirksamkeitsendpunkte von VIVID-1 erreichten

	Placebo n = 199		Mirikizumab 300 mg s.c. Injektion[a] n = 579		Unterschied der Behandlung zu Placebo[b] (99,5 % KI)
	n	%	n	%	
Co-primäre Endpunkte					
Klinisches Ansprechen nach PRO[c] in Woche 12 und endoskopisches Ansprechen[d] in Woche 52	18/199	9 %	220/579	38 %	29 %[e] (21 %, 37 %)
Ohne vorheriges Biologika-Versagen	12/102	12 %	117/298	39 %	
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	6/97	6 %	103/281	37 %	
Klinisches Ansprechen nach PRO[c] in Woche 12 und klinische Remission nach CDAI[g] in Woche 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 %[e] (16 %, 36 %)
Ohne vorheriges Biologika-Versagen	27/102	27 %	141/298	47 %	
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	12/97	12 %	122/281	43 %	
Zusätzliche Endpunkte					
Endoskopisches Ansprechen[d] in Woche 52	18/199[Std.]	9 %	280/579	48 %	39 %[e] (31 %, 47 %)
Ohne vorheriges Biologika-Versagen	12/102[Std.]	12 %	154/298	52 %	
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	6/97[Std.]	6 %	126/281	45 %	
Klinische Remission nach CDAI[h] in Woche 52	39/199[Std.]	20 %	313/579	54 %	35 %[e] (25 %, 44 %)
Ohne vorheriges Biologika-Versagen	27/102[Std.]	27 %	169/298	57 %	
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	12/97[Std.]	12 %	144/281	51 %	
Klinisches Ansprechen nach PRO[c] in Woche 12 und klinische Remission nach PRO[i] in Woche 52	39/199	20 %	263/579	45 %	26 %[e] (16 %, 36 %)
Klinisches Ansprechen nach PRO[c] in Woche 12 und endoskopische Remission[j] in Woche 52	8/199	4 %	136/579	24 %	19 %[e] (13 %, 26 %)
Klinisches Ansprechen nach PRO[c] in Woche 12 und corticosteroidfreie klinische Remission nach CDAI[g, k] in Woche 52	37/199	19 %	253/579	44 %	25 %[e] (15 %, 35 %)

Abkürzungen: CDAI = *Crohn's Disease Activity Index*; KI = Konfidenzintervall; PRO = 2 der von Patienten berichteten Elemente der CDAI (SF und Bauchschmerzen); SES-CD = *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*; SF = Stuhlfrequenz.

a Nach der Gabe von Mirikizumab 900 mg als i.v. Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 erhielten die Patienten Mirikizumab 300 mg als s.c. Injektion in Woche 12 und danach alle 4 Wochen für bis zu weitere 40 Wochen.

b Für binäre Endpunkte wurde der adjustierte Behandlungsunterschied anhand der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet, die gemäß den Kovariablen zu Studienbeginn angepasst wurde.

c Das klinische Ansprechen nach PRO ist definiert als eine mindestens 30 %-ige Abnahme der SF und/oder Bauchschmerzen und keiner der beiden Werte schlechter als der Ausgangswert.

d Das endoskopische Ansprechen ist definiert als eine Reduktion des SES-CD-Gesamtscores um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf der zentralen Beurteilung.

e $p < 0{,}000001$

f Früheres Biologika-Versagen umfasst den Verlust des Ansprechens, ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer oder mehreren biologischen Therapien (z. B. TNFα-Antagonist oder Integrin-Rezeptor-Antagonist).

g Die klinische Remission nach CDAI ist definiert als CDAI-Gesamtpunktzahl < 150.

h Die Placebo-Stichprobengröße umfasst alle Patienten, die zu Studienbeginn auf Placebo randomisiert wurden. Placebo-Patienten, die in Woche 12 kein klinisches Ansprechen nach PRO erreichten, wurden in Woche 52 als Non-Responder betrachtet.

i Die klinische Remission nach PRO ist definiert als SF ≤ 3 und nicht schlechter als der Ausgangswert (gemäß der Bristol Stool Scale Kategorie 6 oder 7) und Bauchschmerzen ≤ 1 und nicht schlechter als der Ausgangswert.

j Die endoskopische Remission ist definiert als SES-CD Total Score ≤ 4 und mindestens 2 Punkte Reduktion gegenüber dem Ausgangswert und kein Subscore > 1 in einer einzelnen Variablen, basierend auf der zentralen Beurteilung.

k Corticosteroidfrei ist definiert als Patienten, die von Woche 40 bis Woche 52 corticosteroidfrei waren.

Remission des imperativen Stuhldrangs

Die Remission des imperativen Stuhldrangs wurde während VIVID-1 mit einer Numeric Rating Scale (NRS) von 0 bis 10 beurteilt. Ein größerer Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen urgency NRS-Punktzahl von ≥ 3, die mit Mirikizumab behandelt wurden, erreichte im Vergleich zu Placebo in Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO und in Woche 52 eine durchschnittliche wöchentlichen urgency NRS-Punktzahl von ≤ 2 (33 % gegenüber 11 %).

Tabelle 5: Anteil der Patienten mit Morbus Crohn, die in Woche 12 die Wirksamkeitsendpunkte in VIVID -1 erreichten

Endpunkt	Placebo n = 199		Mirikizumab 900 mg IV-Infusion[a] n = 579		Unterschied der Behandlung zu Placebo[b] (99,5 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisches Ansprechen nach PRO[c]	103/199	52 %	409/579	71 %	19 %[e] (8 %, 30 %)
Klinische Remission nach CDAI[g]	50/199	25 %	218/579	38 %	12 %[f] (2 %, 23 %)
Endoskopisches Ansprechen[d]	25/199	13 %	188/579	32 %	20 %[e] (11 %, 28 %)
Endoskopische Remission[j]	14/199	7 %	102/579	18 %	11 %[f] (4 %, 17 %)
Veränderung der FACIT-Fatigue[h] gegenüber dem Ausgangswert	LS mean	SE	LS mean	SE	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2[f] (1,2; 5,2)

Abkürzungen: FACIT-Fatigue = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – Fatigue; LS mean = *Least square* mean (Methode der kleinsten Quadrate); SE = *Standard Error* (Standardfehler); andere siehe oben Tabelle 4.

a Wochen 0, 4, 8

b Siehe Tabelle 4. Siehe auch Fußnote h unten.

c, d, e, g, j Siehe Tabelle 4

f p-Wert < 0,005

h Für die Veränderung des Ausgangswerts bei FACIT-Fatigue basieren die LS-Mittelwerte und der Behandlungsunterschied auf einem ANCOVA-Modell, das für den Ausgangswert von FACIT-Fatigue und anderen Kovariablen angepasst wurde. Zu Beginn lagen die durchschnittlichen FACIT-Fatigue-Werte in den Behandlungsgruppen ähnlich und reichten von 32,3 bis 31,5.

Eine Verbesserung der klinischen Remission nach CDAI wurde bereits in Woche 4 bei einem größeren Anteil der mit Mirikizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet.
Eine Verringerung der Bauchschmerzen wurde bereits in Woche 4 und eine Verringerung der Stuhlfrequenz wurde bereits in Woche 6 bei den mit Mirikizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Mirikizumab war über alle Untergruppen hinweg konsistent, d. h. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Schweregrad der Krankheitsaktivität zu Beginn und Region. Die Effektstärke kann variieren.

Aktiver Vergleichsarm

In Woche 52 zeigte Mirikizumab eine Nichtunterlegenheit (vordefinierte Marge von -10 %) gegenüber Ustekinumab bei klinischer Remission nach CDAI (Mirikizumab 54 %; Ustekinumab 48 %). Eine Überlegenheit gegenüber Ustekinumab im endoskopischen Ansprechen in Woche 52 wurde nicht erreicht (Mirikizumab 48 %, Ustekinumab 46 %).

Histologisches Ergebnis

Über alle fünf Darmsegmente hinweg erreichten 44 % der Patienten unter Mirikizumab den kombinierten Endpunkt des klinischen Ansprechens nach PRO in Woche 12 und des histologischen Ansprechens in Woche 52, verglichen mit 16 % der Patienten unter Placebo. Das histologische Ansprechen in Woche 52 wurde von 58 % der Patienten erreicht, verglichen mit 49 % unter Ustekinumab.

Verlängerungsstudie

Patienten, die VIVID-1 bis Woche 52 abschlossen, waren geeignet, die Behandlung in der Langzeit-Verlängerungsstudie VIVID-2 fortzusetzen. Unter den endoskopischen Responern in VIVID-1, welche ebenfalls eine klinische Remission gemäß CDAI in Woche 52 erzielten und in VIVID-2 (n = 191), eingeschlossen wurden, blieb bei 78,1 % die Kombination aus endoskopischem Ansprechen und klinischer Remission gemäß CDAI in Woche 104 unter fortgesetzter Behandlung mit Mirikizumab erhalten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
In Woche 12 betrug die Veränderung des *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) Scores 36,9 für Mirikizumab und 17,4 für Placebo; IBDQ-Ansprechen und Remission wurden bei 69 % bzw. 52 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten erreicht, gegenüber 45 % bzw. 28 % bei Placebo-Patienten. Diese Verbesserungen hielten in Woche 52 an.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Omvoh eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei subkutaner Gabe alle 4 Wochen kam es im Laufe der Zeit zu keiner ersichtlichen Akkumulation der Mirikizumab-Konzentration im Serum.

Exposition

Colitis ulcerosa

Die mittlere C_{max} (Koeffizientenvariation in %) und die Fläche unter der Kurve (AUC) nach Induktionsdosierung (300 mg alle 4 Wochen verabreicht als intravenöse Infusion) bei Patienten mit Colitis ulcerosa betrugen 99,7 µg/ml (22,7 %) und 538 µg*Tag/ml (34,4 %). Die mittlere C_{max} (CV %) und AUC nach Erhaltungsdosis (200 mg alle 4 Wochen durch subkutane Injektion) betrugen 10,1 µg/ml (52,1 %) bzw. 160 µg*Tag/ml (57,6 %).

Morbus Crohn

Die mittlere C_{max} (Koeffizientenvariation in %) und die Fläche unter der Kurve (AUC) nach Induktionsdosierung (900 mg alle 4 Wochen durch intravenöse Infusion) bei Patienten mit Morbus Crohn betrugen 332 µg/ml (20,6 %) bzw. 1820 µg*Tag/ml (38,1 %). Die mittlere C_{max} (CV %) und AUC nach Erhaltungsdosierung (300 mg alle 4 Wochen durch subkutane Injektion) betrug 13,6 µg/ml (48,1 %) bzw. 220 µg*Tag/ml (55,9 %).

Resorption

Nach subkutaner Gabe von Mirikizumab bei Colitis ulcerosa betrug die mediane Tmax (Spanne) 5 (3,08 - 6,75) Tage nach der Dosis und die absolute Bioverfügbarkeit im geometrischen Mittel (CV %) 44 % (34 %).
Nach subkutaner Gabe von Mirikizumab bei Morbus Crohn betrug die mediane Tmax (Spanne) 5 (3 - 6,83) Tage nach der Dosis und die absolute Bioverfügbarkeit im geometrischen Mittel (CV %) 36,3 % (31 %).

Die Injektionsstelle hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Resorption von Mirikizumab.

Verteilung

Das geometrische mittlere Gesamtverteilungsvolumen betrug 4,83 l (21 %) bei Patienten mit Colitis ulcerosa und 4,40 l (14 %) bei Patienten mit Morbus Crohn.

Biotransformation

Mirikizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper. Es ist davon auszugehen, dass er auf die gleiche Weise wie endogene IgGs auf katabolischem Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

In der populationspharmakokinetischen Analyse betrug die geometrische mittlere (CV %) Clearance 0,0229 l/h (34 %) und die geometrische mittlere Halbwertszeit etwa 9,3 Tage (40 %) bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Die geometrische mittlere (CV %) Clearance betrug 0,0202 l/h (38 %) und die geometrische mittlere Halbwertszeit (CV %) betrug bei Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls etwa 9,3 Tage (26 %). Die Clearance ist dosisunabhängig.

Dosisproportionalität

Mirikizumab zeigte eine lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionalem Anstieg der Exposition über einen Dosisbereich von 5 bis 2 400 mg als intravenöse Infusion bzw. über einen Dosisbereich von 120 bis 400 mg als subkutane Injektion bei Patienten mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder gesunden Probanden.

Besondere Personengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass Alter, Geschlecht, Gewicht oder Herkunft/ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirikizumab hatten (siehe auch Abschnitt 4.8, „Immunogenität“). Von den 1 362 Probanden mit Colitis ulcerosa, die in Phase 2- und Phase 3-Studien mit Mirikizumab behandelt wurden, waren 99 (7,3 %) Patienten 65 Jahre oder älter und 11 (0,8 %) Patienten waren 75 Jahre oder älter.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Spezifische klinisch-pharmakologische Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- und Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Mirikizumab wurden nicht durchgeführt.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa zeigten populationspharmakokinetische Analysen, dass die Kreatinin-Clearance (Bereich von 36,2 bis 291 ml/min) oder das Gesamtbilirubin (Bereich von 1,5 bis 29 µmol/l) die Pharmakokinetik von Mirikizumab nicht beeinflussten.

Bei Patienten mit Morbus Crohn zeigten die populationspharmakokinetischen Analysen, dass die Kreatinin-Clearance (Bereich von 26,5 bis 269 ml/min) oder das Gesamtbilirubin (Bereich von 1,5 bis 36 µmol/l) die Pharmakokinetik von Mirikizumab nicht beeinflussten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Karzinogenese / Mutagenese

Es wurden keine präklinischen Studien zur Bewertung des karzinogenen oder mutagenen Potenzials von Mirikizumab durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Bei geschlechtsreifen Cynomolgus-Affen, die 26 Wochen lang einmal wöchentlich Mirikizumab in einer Dosis von 100 mg/kg (mindestens das 20-fache der Erhaltungsdosis beim Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf das Gewicht der Fortpflanzungsorgane oder histopathologische Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)
Citronensäure (E 330)
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Omvoh darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für verdünnte Infusionslösungen, die entweder mit Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) oder mit 5 % Glucose zubereitet wurden, für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, von denen nicht mehr als 10 Stunden bei ungekühlten Temperaturen von nicht mehr als 25 °C zulässig sind, nachgewiesen, beginnend mit dem Zeitpunkt der Punktion der Durchstechflasche.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Halten Sie die verdünnte Lösung von direkter Hitze oder Licht fern.
Frieren Sie die verdünnte Lösung nicht ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, einer Aluminiumversiegelung und einem Klappdeckel aus Polypropylen.

Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche und 3 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie kein Omvoh, das eingefroren war.

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

Verdünnung vor der intravenösen Infusion

1. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
2. Bereiten Sie die Infusionslösung aseptisch zu, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.
3. Überprüfen Sie den Inhalt des Fläschchens. Das Konzentrat sollte klar, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikeln sein. Andernfalls sollte es entsorgt werden.
4. Bereiten Sie den Infusionsbeutel für die Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn wie unten angegeben vor. Beachten Sie, dass für jede Indikation spezifische Anweisungen und Volumina angegeben sind.
   Colitis ulcerosa: Eine 15 ml Durchstechflasche (300 mg)
   Entnehmen Sie 15 ml aus der Mirikizumab-Durchstechflasche (300 mg) mit einer Nadel geeigneter Größe (18 bis 21 Gauge wird empfohlen) und überführen Sie diese in den Infusionsbeutel. Das bei Colitis ulcerosa verabreichte Konzentrat darf nur in Infusionsbeuteln (Beutelgröße von 50 bis 250 ml) verdünnt werden, die entweder Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion oder 5 %-ige Glucoselösung zur Injektion enthalten. Die endgültige Arzneimittelkonzentration nach Verdünnung beträgt circa 1,1 mg/ml bis circa 4,6 mg/ml.
   Morbus Crohn: Drei 15 ml Durchstechflaschen; Gesamtvolumen = 45 ml (900 mg)
   Entnehmen Sie zunächst 45 ml Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel und entsorgen Sie es. Entnehmen Sie anschließend 15 ml aus jeder der drei Mirikizumab Durchstechflaschen (900 mg) mit einer Spritze und Nadel geeigneter Größe (18 bis 21 Gauge wird empfohlen) und überführen Sie diese in den Infusionsbeutel. Das bei Morbus Crohn verabreichte Konzentrat darf nur in Infusionsbeuteln (Beutelgröße von 100 bis 250 ml) verdünnt werden, die entweder Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) zur Injektion oder 5 %-ige Glucoselösung zur Injektion enthalten. Die endgültige Arzneimittelkonzentration nach Verdünnung beträgt 3,6 mg/ml bis ca. 9 mg/ml.
5. Drehen Sie den Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig um. Den vorbereiteten Beutel nicht schütteln.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1736/001
EU/1/23/1736/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Inhalt	PZN
1 Durchstechflasche	18673426
3 Durchstechflaschen	19547675

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2 – 4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222