

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Aimovig® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen

Aimovig® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 70 mg Erenumab.

Aimovig 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 140 mg Erenumab.

Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 70 mg Erenumab.

Aimovig 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Erenumab.

Erenumab ist ein vollständig humarer monoklonaler IgG<sub>2</sub>-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar bis opaleszierend, farblos bis leicht gelblich.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von Ärzten initiiert werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Migräne Erfahrung haben.

**Dosierung**

Die Behandlung ist für Patienten vorgesehen, die zu Beginn der Behandlung mit Erenumab mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen.

Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Jede 140-mg-Dosis wird entweder als eine subkutane 140-mg-Injektion oder als zwei subkutane 70-mg-Injektionen verabreicht.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein klinischer Nutzen innerhalb von 3 Monaten auftrat. Bei Patienten, die nach 3 Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, sollte erwogen werden, die Behandlung einzustellen. Es wird empfoh-

len, nach den ersten drei Monaten der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu evaluieren, ob die Behandlung fortzusetzen ist.

**Besondere Patientengruppen****Ältere Patienten (ab 65 Jahren)**

Aimovig wurde nicht bei älteren Patienten untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik von Erenumab nicht vom Alter beeinflusst wird.

**Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aimovig bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Aimovig wird subkutan angewendet.

Es ist vorgesehen, dass sich die Patienten nach angemessener Schulung Aimovig selbst verabreichen. Die Injektionen können auch durch eine andere Person durchgeführt werden, die entsprechend geschult wurde. Die Injektion kann am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms verabreicht werden (der Arm sollte nur gewählt werden, wenn die Injektion durch eine andere Person erfolgt; siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Injektionen dürfen nicht in empfindliche, verletzte, gerötete oder verhärtete Hautpartien verabreicht werden.

**Fertigspritze**

Der gesamte Inhalt der Aimovig-Fertigspritze ist zu injizieren. Jede Fertigspritze ist für den einmaligen Gebrauch gedacht und so konzipiert, dass der gesamte Inhalt verabreicht wird, ohne dass eine Restmenge übrig bleibt.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung findet sich in den Anwendungshinweisen der Packungsbeilage.

**Fertigpen**

Der gesamte Inhalt des Aimovig-Fertigpens ist zu injizieren. Jeder Fertigpen ist für den einmaligen Gebrauch gedacht und so konzipiert, dass der gesamte Inhalt verabreicht wird, ohne dass eine Restmenge übrig bleibt.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung findet sich in den Anwendungshinweisen der Packungsbeilage.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**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.

**Kardiovaskuläre Wirkung**

Patienten mit bestimmten schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen für diese Patienten keine Sicherheitsdaten vor.

**Überempfindlichkeitsreaktionen**

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Ausschlag, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen, wurden mit Erenumab nach Markteinführung berichtet. Diese Reaktionen können innerhalb von Minuten, manche aber auch mehr als eine Woche nach der Behandlung auftreten. In diesem Zusammenhang sollten Patienten vor den Symptomen gewarnt werden, die mit Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen. Wenn eine schwere oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss eine geeignete Therapie initiiert werden und die Behandlung mit Erenumab abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Obstipation**

Obstipation ist eine häufige Nebenwirkung von Erenumab und in der Regel von leichter oder mäßiger Intensität. In der Mehrzahl der Fälle setzt sie nach der ersten Dosis Erenumab ein; allerdings wurde Obstipation auch im späteren Behandlungsverlauf berichtet. In den meisten Fällen ist die Obstipation innerhalb von drei Monaten abgeklungen. Nach Markteinführung wurde in Verbindung mit Erenumab über Obstipation mit schweren Komplikationen berichtet. In manchen dieser Fälle war eine Hospitalisierung erforderlich, darunter auch Fälle, in denen ein operativer Eingriff notwendig war. Obstipation in der Vorgeschichte oder die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die mit einer verminderten Magen-Darm-Motilität einhergehen, können das Risiko für eine schwerere Obstipation und das Potenzial für obstipationsbedingte Komplikationen erhöhen. Patienten sollten vor dem Risiko einer Obstipation gewarnt und dazu angehalten werden, einen Arzt aufzusuchen, falls die Obstipation nicht abklingt oder sich verschlimmert. Patienten sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie eine schwere Obstipation entwickeln. Eine Obstipation sollte umgehend nach klinischem Ermessen behandelt werden. Bei schwerer Obstipation sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

**Natriumgehalt**

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

**Polysorbit 80-Gehalt**

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbit 80 pro ml, entsprechend 0,004 mg/kg.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der Metabolisierungswege monoklonaler Antikörper wird keine Wirkung auf

**Aimovig® 70 mg / -140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**  
**Aimovig® 70 mg / -140 mg Injektionslösung im Fertigpen**
**Novartis Pharma**

die Exposition von gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln erwartet. In Studien mit gesunden Probanden wurde keine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norgestimat) oder Sumatriptan beobachtet.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bislang liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Erenumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktions-toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Aimovig während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Erenumab in die menschliche Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, ihre Konzentration sinkt bald danach auf niedrige Werte ab. Dementsprechend kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Periode nicht ausgeschlossen werden. Falls es klinisch notwendig ist, könnte danach die Anwendung von Aimovig während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es ist davon auszugehen, dass Aimovig keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden in den Zulassungsstudien über 2 500 Patienten (mehr als 2 600 Patientenjahre) mit Aimovig behandelt. Davon wurden mehr als 1 300 Patienten mindestens 12 Monate und 218 Patienten 5 Jahre behandelt. Das allgemeine Sicherheitsprofil von Aimovig blieb bei Langzeit-Open-Label-Behandlung von 5 Jahren konsistent.

Als Nebenwirkungen (NW) wurden bei 70 mg bzw. 140 mg Reaktionen an der Injektionsstelle (5,6% bzw. 4,5%), Obstipation (1,3% bzw. 3,2%), Muskelpasmen (0,1% bzw. 2,0%) und Pruritus (0,7% bzw. 1,8%) berichtet. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Weniger als 2 % der Patienten in diesen Studien brachen die Teilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 werden alle Nebenwirkungen aufgelistet, die bei mit Aimovig behandelten Patienten während der 12-wöchigen, placebokontrollierten Zeiträume der Studien

**Tabelle 1 Liste der Nebenwirkungen**

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>a</sup> wie Anaphylaxie, Angioödem, Ausschlag, Schwellung/Ödem und Urtikaria	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Häufig
	Läsionen im Mundbereich <sup>b</sup>	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus <sup>c</sup>	Häufig
	Alopezie Ausschlag <sup>d</sup>	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelpasmen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Häufig

<sup>a</sup> Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.  
<sup>b</sup> Läsionen im Mundbereich umfasst auch die Preferred Terms (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA-Terminologie) Stomatitis, Mundulzeration, Blasenbildung der Mundschleimhaut.  
<sup>c</sup> Pruritus umfasst auch die Preferred Terms generalisierter Pruritus, Pruritus und juckender Ausschlag.  
<sup>d</sup> Ausschlag umfasst auch die Preferred Terms papulöser Ausschlag, exfoliativer Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Urtikaria, Blasen.

und nach Markteinführung auftraten. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die NW nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die den einzelnen Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle waren während des integrierten 12-wöchigen, placebokontrollierten Zeitraums der Studien leicht und traten meist nur vorübergehend auf. Es gab einen Fall von Studienabbruch aufgrund von Hautausschlag an der Injektionsstelle bei einem mit der 70-mg-Dosis behandelten Patienten. Die häufigsten an der Injektionsstelle auftretenden Reaktionen waren lokale Schmerzen, Erythem und Pruritus. Schmerzen an der Injektionsstelle ließen normalerweise innerhalb einer Stunde nach der Verabreichung nach.

##### Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht-schwerwiegende Fälle von Hautausschlag, Pruritus und Schwellung/Ödem wurden während des integrierten 12-wöchigen, placebokontrollierten Zeitraums der Studien beobachtet. In den meisten Fällen waren sie leicht und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anaphylaxie und Angioödem beobachtet.

##### Immunogenität

Während des doppelblinden Behandlungszeitraums der klinischen Studien lag die Inzidenz der Bildung von Anti-Erenumab-

Antikörpern bei den Studienteilnehmern, die die 70-mg-Dosis Erenumab erhielten, bei 6,3 % (56/884; *in vitro* wiesen 3 eine neutralisierende Aktivität auf) und bei Studienteilnehmern, die die 140-mg-Dosis Erenumab erhielten, bei 2,6 % (13/504; *in vitro* wies keiner eine neutralisierende Aktivität auf). In einer Open-Label-Studie mit einer Behandlungsdauer von bis zu 256 Wochen lag bei Patienten, die während der gesamten Studie nur 70 mg oder 140 mg Aimovig erhielten, die Inzidenz der Entwicklung von Anti-Erenumab-Antikörpern bei 11,0 % (25/225) (2 von ihnen zeigten *in vitro* neutralisierende Aktivität). Die Bildung von Anti-Erenumab-Antikörpern hatte keine Auswirkung auf die Wirksamkeit oder Sicherheit von Erenumab.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 770, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Dosen von bis zu 280 mg wurden subkutan in klinischen Studien verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität auftrat.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und unterstützende Maßnahmen sind bei Bedarf einzuleiten.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Migränenmittel, ATC-Code: N02CD01

Wirkmechanismus

Erenumab ist ein humarer monoklonaler Antikörper, der an den Rezeptor des *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) bindet. Der CGRP-Rezeptor ist an Stellen lokalisiert, die für die Pathophysiologie der Migräne relevant sind, wie etwa dem Ganglion trigeminale. Erenumab konkurriert wirksam und spezifisch mit CGRP um die Bindung am CGRP-Rezeptor und hemmt dessen Funktion am Rezeptor. Erenumab zeigt keine signifikante Aktivität an anderen Rezeptoren der Calcitonin-Familie.

CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Es wurde mit der Pathophysiologie der Migräne in Zusammenhang gebracht. Es wurde gezeigt, dass der CGRP-Spiegel, im Gegensatz zu anderen Neuropeptiden, während eines Migräneanfalls signifikant ansteigt und sich beim Abklingen der Kopfschmerzen wieder normalisiert. Die intravenöse Infusion von CGRP löst bei Patienten migräneähnliche Kopfschmerzen aus.

Die Hemmung der Effekte von CGRP könnte theoretisch die kompensatorische Vaso dilatation unter Ischämie-assoziierten Erkrankungen abschwächen. Eine Studie untersuchte die Wirkung einer intravenös gegebenen Einzeldosis von 140 mg Aimovig bei Patienten mit stabiler Angina pectoris mittels Belastungsergometrie. Unter Aimovig war die Belastungsdauer vergleichbar mit der unter Placebo und es kam bei diesen Patienten zu keiner Verschlechterung der myokardialen Ischämie.

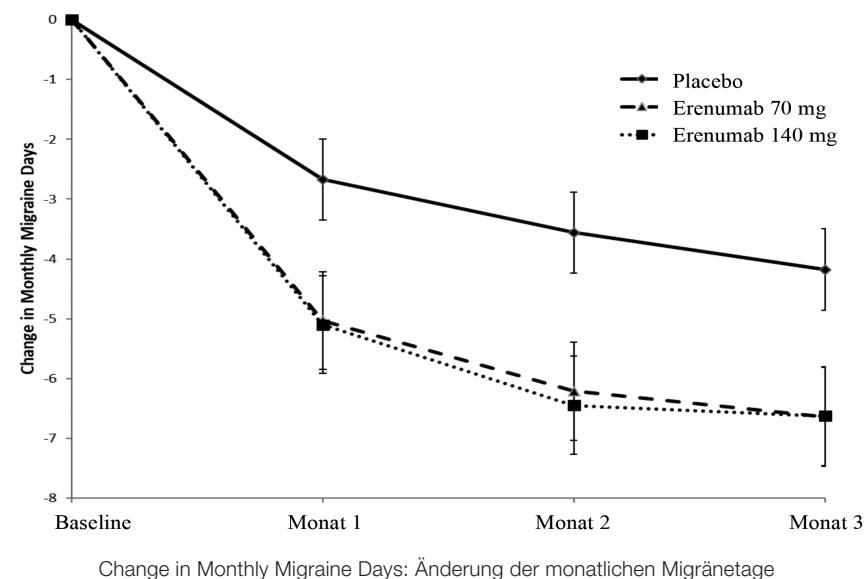
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erenumab wurde in zwei Zulassungsstudien, die das Migränespektrum sowohl der chronischen als auch der episodischen Migräne umfassten, als Migräne-Prophylaxe untersucht. In beiden Studien hatten die Patienten eine Vorgeschichte von mindestens 12 Monaten Migräne (mit oder ohne Aura) gemäß den Diagnosekriterien der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (*International Classification of Headache Disorders*, ICHD-III). Von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen waren ältere Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit Opio id-Übergebrauch (Studie in chronischer Migräne), Patienten mit Arzneimittelüber gebrauch (Studie in episodischer Migräne) sowie Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken, instabiler Angina pectoris, koronarer arterieller Bypass-Operation oder anderen durchgeführten Revaskularisierungsverfahren innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening. Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck oder BMI > 40 waren in Studie 1 ausgeschlossen.

Chronische MigräneStudie 1

Erenumab wurde als Monotherapie zur Prophylaxe bei chronischer Migräne in

**Abbildung 1 Änderung der monatlichen Migränetage (MMT) gegenüber Baseline in Studie 1 über die Zeit (einschließlich primärer Endpunkt in Monat 3)**



Change in Monthly Migraine Days: Änderung der monatlichen Migränetage

einer randomisierten, multizentrischen, 12-wöchigen, placebokontrollierten, doppel blinden Studie bei Patienten untersucht, die an Migräne mit oder ohne Aura litten ( $\geq 15$  Kopfschmerztage/Monat, davon  $\geq 8$  Migränetage/Monat).

667 Patienten wurden im Verhältnis von 3:2:2 randomisiert und erhielten Placebo ( $n = 286$ ) oder 70 mg ( $n = 191$ ) oder 140 mg ( $n = 190$ ) Erenumab, stratifiziert nach Vorliegen eines Übergebrauchs von Akutmedikation (dies war bei 41 % aller Patienten der Fall). Den Patienten war es während der Studie gestattet, Akutmedikationen gegen ihre Kopfschmerzen zu verwenden.

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitscharakteristika bei Studieneinschluss waren zwischen den Studien-Armen ausgewogen und vergleichbar. Das Alter der Patienten lag im Median bei 43 Jahren, 83 % waren weiblich und 94 % weiß. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline lag bei ungefähr 18 Migränetagen pro Monat. Insgesamt 68 % der Studienteilnehmer hatten in der Vergangenheit bereits eine oder mehrere prophylaktische Pharmakotherapien aufgrund fehlender Wirksamkeit oder mangelnder Verträglichkeit abgebrochen, und 49 % hatten in der Vergangenheit bereits zwei oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien aufgrund fehlender Wirksamkeit oder mangelnder Verträglichkeit abgebrochen. Insgesamt beendeten 366 (96 %) Patienten in den Erenumabgruppen und 265 (93 %) Patienten in der Placebogruppe die Studie (d.h. sie schlossen die Beurteilung in Woche 12 ab).

Der Rückgang der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo wurde jeden Monat bewertet und war ab dem ersten Monat zu erkennen. In einer nachfolgenden wochenweisen Analyse konnte die Wirkung von Erenumab ab der ersten Woche der Anwendung beobachtet werden.

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 2 auf Seite 4

Bei Patienten, die eine oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen hatten, betrug der Behandlungsunterschied bei der Verringerung der monatlichen Migränetage (MMT) zwischen 140 mg Erenumab und Placebo -3,3 Tage (95%-KI: -4,6; -2,1) und zwischen 70 mg Erenumab und Placebo -2,5 Tage (95%-KI: -3,8; -1,2). Bei Patienten, die zwei oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen hatten, betrug der Behandlungsunterschied -4,3 Tage (95%-KI: -5,8; -2,8) zwischen 140 mg Erenumab und Placebo und -2,7 Tage (95%-KI: -4,2; -1,2) zwischen 70 mg Erenumab und Placebo. Darauf hinaus war der Anteil mit Erenumab behandelter Patienten, die eine mindestens 50 %ige Reduktion der MMT im Vergleich zu Placebo erreichten, bei Patienten, die eine oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen hatten, höher (40,8 % für 140 mg, 34,7 % für 70 mg gegenüber 17,3 % für Placebo), mit einer Odds Ratio von 3,3 (95%-KI: 2,0; 5,5) für 140 mg und 2,6 (95%-KI: 1,6; 4,5) für 70 mg. Bei Patienten, die zwei oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen hatten, lag der Anteil bei 41,3 % für 140 mg und 35,6 % für 70 mg gegenüber 14,2 % für Placebo mit einer Odds Ratio von 4,2 (95%-KI: 2,2; 7,9) bzw. 3,5 (95%-KI: 1,8; 6,6).

Bei ungefähr 41 % der Studienpatienten lag ein Arzneimittelübergebrauch vor. Bei diesen Patienten betrug der zwischen 140 mg Erenumab und Placebo sowie der zwischen 70 mg Erenumab und Placebo beobachtete Behandlungsunterschied bei der Verringerung der MMT -3,1 Tage (95%-KI: -4,8; -1,4) für beide Dosen und die Verringerung der Migräne-spezifischen Akutmedikationsstage betrug -2,8 Tage (95%-KI: -4,2; -1,4) für 140 mg und -3,3 Tage (95%-KI: -4,7; -1,9) für 70 mg. Der Anteil der Patienten, der eine Reduktion der MMT von mindestens 50 % erreichte, war in der Gruppe

**Aimovig® 70 mg / -140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**  
**Aimovig® 70 mg / -140 mg Injektionslösung im Fertigpen**

**Novartis Pharma**

unter Erenumab größer als in der Placebo-gruppe (34,6% für 140 mg, 36,4% für 70 mg gegenüber 17,7% bei Placebo), mit einer Odds Ratio von 2,5 (95%-KI: 1,3; 4,9) bzw. 2,7 (95%-KI: 1,4; 5,2).

In der Open-Label-Extension der Studie 1, in der Patienten 70 mg und/oder 140 mg Erenumab erhielten, wurde die Wirksamkeit bis zu einem Jahr aufrecht erhalten. 74,1% der Patienten schlossen die 52-Wochen-Extension ab. Über die beiden Dosen ge-poolt, wurde nach 52 Wochen eine Reduktion von -9,3 MMT im Vergleich zum Ausgangswert der Kernstudie beobachtet. 59% der Patienten, die die Studie abschlossen, hatten im letzten Monat der Studie eine 50%-Response.

#### Episodische Migräne

##### Studie 2

Erenumab wurde zur Prophylaxe der episodischen Migräne in einer randomisierten, multizentrischen, 24-wöchigen, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie bei Patienten untersucht, die an Migräne mit oder ohne Aura litten (4–14 Migränetage pro Monat).

955 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1 randomisiert und erhielten 140 mg (n = 319) oder 70 mg (n = 317) Erenumab oder Placebo (n = 319). Den Patienten war es während der Studie gestattet, Akutmedikationen gegen ihre Kopfschmerzen zu verwenden.

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitscharakteristika bei Studienein-schluss waren zwischen den Studien-Armen ausgewogen und vergleichbar. Das Alter der Patienten lag im Median bei 42 Jahren, 85% waren weiblich und 89% weiß. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline lag bei ungefähr 8 Migränetagen pro Monat. Insgesamt 39% der Studienteilnehmer hatten in der Vergangenheit bereits eine oder mehrere prophylaktische Pharmakotherapien aufgrund fehlender Wirksamkeit oder mangelnder Verträglichkeit abgebrochen. Insgesamt 294 (92%) Patienten in der 140-mg-Gruppe, 287 (91%) Patienten in der 70-mg-Gruppe und 284 (89%) Patienten in der Placebogruppe durchliefen die doppelblinde Phase vollständig.

Mit Erenumab behandelte Patienten zeigten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verringerung der Häufigkeit der Migränetage in den Monaten 4 bis 6 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 2). Unterschiede im Vergleich zu Placebo waren vom ersten Monat an zu beobachten.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Bei Patienten, die eine oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen hatten, betrug der Behandlungsunterschied bei der Verringerung der monatlichen Migränetage (MMT) zwischen 140 mg Erenumab und Placebo -2,5 Tage (95%-KI: -3,4; -1,7) und zwischen 70 mg Erenumab und Placebo -2,0 Tage (95%-KI: -2,8; -1,2). Darüber hinaus war der Anteil mit Erenumab behandelter Patienten, die eine mindestens 50%ige Reduktion der MMT im Vergleich zu Placebo erreichten, höher (39,7% für 140 mg und 38,6% für 70 mg,

**Tabelle 2 Änderungen von Baseline zu Woche 12 hinsichtlich der Wirksamkeit und des Behandlungserfolges aus Patientensicht (patientenbezogene Endpunkte [Patient-Reported Outcomes]) in Studie 1**

	Aimovig (Erenumab) 140 mg (n = 187)	Aimovig (Erenumab) 70 mg (n = 188)	Placebo (n = 281)	Behandlungs- unterschied (95%-KI)	p-Wert
<b>Wirksamkeitsendpunkte</b>					
<b>MMT</b>					
Mittlere Änderung (95%-KI)	-6,6 (-7,5; -5,8)	-6,6 (-7,5; -5,8)	-4,2 (-4,9; -3,5)	Beide -2,5 (-3,5; -1,4)	Beide < 0,001
Baseline (Standard-abweichung [SD])	17,8 (4,7)	17,9 (4,4)	18,2 (4,7)		
<b>≥ 50 % MMT Responder</b>					
Prozent [%]	41,2 %	39,9 %	23,5 %	n/a	Beide < 0,001 <sup>a,d</sup>
<b>≥ 75 % MMT Responder</b>					
Prozent [%]	20,9 %	17,0 %	7,8 %	n/a	n/a <sup>b</sup>
<b>Monatliche Migräne- spezifische Akut- medikationstage</b>					
Mittlere Änderung (95%-KI)	-4,1 (-4,7; -3,6)	-3,5 (-4,0; -2,9)	-1,6 (-2,1; -1,1)	70 mg: -1,9 (-2,6; -1,1) 140 mg: -2,6 (-3,3; -1,8)	Beide < 0,001 <sup>a</sup>
Baseline (Standard-abweichung [SD])	9,7 (7,0)	8,8 (7,2)	9,5 (7,6)		
<b>Patientenbezogene Endpunkte</b>					
<b>HIT-6</b>					
Mittlere Änderung <sup>c</sup> (95%-KI)	-5,6 (-6,5; -4,6)	-5,6 (-6,5; -4,6)	-3,1 (-3,9; -2,3)	70 mg: -2,5 (-3,7; -1,2) 140 mg: -2,5 (-3,7; -1,2)	n/a <sup>b</sup>
<b>MIDAS gesamt</b>					
Mittlere Änderung <sup>c</sup> (95%-KI)	-19,8 (-25,6; -14,0)	-19,4 (-25,2; -13,6)	-7,5 (-12,4; -2,7)	70 mg: -11,9 (-19,3; -4,4) 140 mg: -12,2 (-19,7; -4,8)	n/a <sup>b</sup>

KI = Konfidenzintervall; MMT = monatliche Migränetage; HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; n/a = nicht anwendbar.

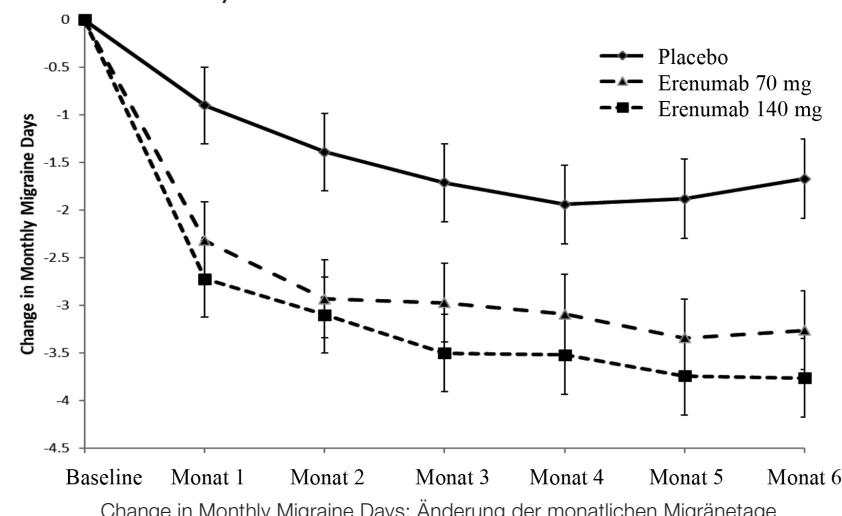
<sup>a</sup> Bei den sekundären Endpunkten entsprechen alle p-Werte nicht berichtigten p-Werten und sind nach der Berichtigung für multiple Vergleiche statistisch signifikant.

<sup>b</sup> Für exploratorische Endpunkte sind p-Werte nicht dargestellt.

<sup>c</sup> Bei HIT-6: Änderung und Verringerung im Vergleich zu Baseline wurden in den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase untersucht. Bei MIDAS: Änderung und Verringerung im Vergleich zu Baseline wurden über 12 Wochen hinweg untersucht. Für die Datenerhebung wurde ein Erinnerungszeitraum von 3 Monaten zugrunde gelegt.

<sup>d</sup> p-Wert wurde basierend auf dem Odds Ratio (Quotenverhältnis) berechnet.

**Abbildung 2 Änderung der monatlichen Migränetage (MMT) gegenüber Baseline in Studie 2 über die Zeit (einschließlich primärer Endpunkt in den Monaten 4, 5 und 6)**



Change in Monthly Migraine Days: Änderung der monatlichen Migränetage

**Tabelle 3 Änderungen von Baseline zu den Wochen 13–24 hinsichtlich der Wirksamkeit und des Behandlungserfolges aus Patientensicht (patientenbezogene Endpunkte [Patient-Reported Outcomes]) in Studie 2**

	<b>Aimovig (Erenumab) 140 mg (n = 318)</b>	<b>Aimovig (Erenumab) 70 mg (n = 312)</b>	<b>Placebo (n = 316)</b>	<b>Behandlungs- unterschied (95%-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Wirksamkeitsendpunkte</b>					
<b>MMT</b> Mittlere Änderung (95%-KI) Baseline (Standard- abweichung [SD])	-3,7 (-4,0; -3,3) 8,3 (2,5)	-3,2 (-3,6; -2,9) 8,3 (2,5)	-1,8 (-2,2; -1,5) 8,2 (2,5)	70 mg: -1,4 (-1,9; -0,9) 140 mg: -1,9 (-2,3; -1,4)	Beide < 0,001 <sup>a</sup>
<b>≥ 50 % MMT Responder</b> Prozent [%]	50,0 %	43,3 %	26,6 %	n/a	Beide < 0,001 <sup>a,d</sup>
<b>≥ 75 % MMT Responder</b> Prozent [%]	22,0 %	20,8 %	7,9 %	n/a	n/a <sup>b</sup>
<b>Monatliche Migräne-spezifische Akutmedikationstage</b> Mittlere Änderung (95%-KI) Baseline (Standard- abweichung [SD])	-1,6 (-1,8; -1,4) 3,4 (3,5)	-1,1 (-1,3; -0,9) 3,2 (3,4)	-0,2 (-0,4; 0,0) 3,4 (3,4)	70 mg: -0,9 (-1,2; -0,6) 140 mg: -1,4 (-1,7; -1,1)	Beide < 0,001 <sup>a</sup>
<b>Patientenbezogene Endpunkte</b>					
<b>HIT-6</b> Mittlere Änderung <sup>c</sup> (95%-KI)	-6,9 (-7,6; -6,3)	-6,7 (-7,4; -6,0)	-4,6 (-5,3; -4,0)	70 mg: -2,1 (-3,0; -1,1) 140 mg: -2,3 (-3,2; -1,3)	n/a <sup>b</sup>
<b>MIDAS (modifiziert) gesamt</b> Mittlere Änderung <sup>c</sup> (95%-KI)	-7,5 (-8,3; -6,6)	-6,7 (-7,6; -5,9)	-4,6 (-5,5; -3,8)	70 mg: -2,1 (-3,3; -0,9) 140 mg: -2,8 (-4,0; -1,7)	n/a <sup>b</sup>
KI = Konfidenzintervall; MMT = monatliche Migränetage; HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; n/a = nicht anwendbar.					
<sup>a</sup> Bei den sekundären Endpunkten entsprechen alle p-Werte nicht berichtigten p-Werten und sind nach der Berichtigung für multiple Vergleiche statistisch signifikant.					
<sup>b</sup> Für exploratorische Endpunkte sind p-Werte nicht dargestellt.					
<sup>c</sup> Bei HIT-6: Änderung und Verringerung im Vergleich zu Baseline wurden in den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase untersucht. Bei MIDAS: Änderung und Verringerung im Vergleich zu Baseline wurden über 24 Wochen hinweg untersucht. Für die Datenerhebung wurde ein Erinnerungszeitraum von einem Monat zugrunde gelegt.					
<sup>d</sup> p-Wert wurde basierend auf dem Odds Ratio (Quotenverhältnis) berechnet.					

mit einer Odds Ratio von 3,1 [95%-KI: 1,7; 5,5] bzw. 2,9 [95%-KI: 1,6; 5,3].

Im aktiven Re-Randomisierungsteil der Studie 2 wurde die Wirksamkeit bis zu einem Jahr aufrecht erhalten. Die Patienten wurden in der aktiven Behandlungsphase (ATP) auf 70 mg oder 140 mg Erenumab re-randomisiert. 79,8 % schlossen die gesamte Studie nach 52 Wochen ab. Die Reduktion der monatlichen Migränetage von Baseline bis zu Woche 52 betrug -4,22 in der 70-mg-ATP-Gruppe und -4,64 Tage in der 140-mg-ATP-Gruppe. In Woche 52 betrug der Anteil der Patienten, die eine Reduktion der MMT um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert erreichten, 61,0 % in der 70-mg-ATP-Gruppe und 64,9 % in der 140-mg-ATP-Gruppe.

#### Langzeit-Follow-up-Studie

Im Anschluss an eine placebokontrollierte Studie erhielten 383 Patienten in einer Open-Label-Behandlungsphase über 5 Jahre zunächst 70 mg Erenumab (mediale Dauer: 2,0 Jahre), von denen 250 Patienten ihre Dosis auf 140 mg erhöhten (mediale Dauer: 2,7 Jahre). 214 schlossen die Open-Label-Behandlungsphase von 5 Jahren ab. Von den 383 Patienten brachen

168 (43,9 %) die Behandlung ab, wobei die häufigsten Gründe Patientenwunsch (84 Patienten; 21,9 %), unerwünschte Ereignisse (19 Patienten; 5,0 %), „lost to follow-up“ (14 Patienten; 3,7 %) und mangelnde Wirksamkeit (12 Patienten; 3,1 %) waren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Wirksamkeit in der Open-Label-Behandlungsphase der Studie bis zu 5 Jahre lang aufrechterhalten wurde.

#### Studie 3: Studie bei Patienten, bei denen zuvor 2 bis 4 migräneprophylaktische Pharmakotherapien versagt haben oder die dafür nicht geeignet waren

246 erwachsene Patienten mit episodischer Migräne wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Erenumab 140 mg (n = 121) oder Placebo (n = 125) für 12 Wochen. Drei Patienten (Erenumab: 2, Placebo: 1) wurden aus der primären Analyse ausgeschlossen, weil sie keine Studienbehandlung erhalten hatten. In den letzten 4 Wochen der doppelblinden Behandlung erreichten 30,3 % (36/119) der Patienten in der Erenumab-Gruppe eine Reduktion der MMT um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 13,7 % (17/124) in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,002$ ).

#### Studie 4: Studie zur Bewertung der Verträglichkeit (primärer Endpunkt) und Wirksamkeit im Vergleich zu Topiramat

777 erwachsene Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 24 Wochen lang entweder Erenumab (70 mg oder 140 mg, n = 389) oder Topiramat 50 bis 100 mg (n = 388) (doppelblinde Behandlungsphase). Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wurden für Patienten, die Erenumab in den Dosierungen 70 mg und 140 mg erhielten, gepoolt und mit denen von Patienten verglichen, die Topiramat erhielten.

Erenumab zeigte eine bessere Verträglichkeit als Topiramat, gemessen an der Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Erenumab: 10,5 %, Topiramat: 38,9%;  $p < 0,001$ ; primärer Endpunkt). Darüber hinaus erreichten 55,4 % der Patienten in der Erenumab-Gruppe in den letzten drei Monaten der Studie eine Reduktion der MMT um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 31,2 % in der Topiramat-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

**Aimovig® 70 mg / -140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**  
**Aimovig® 70 mg / -140 mg Injektionslösung im Fertigpen****Novartis Pharma****Kinder und Jugendliche**

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Erenumab weist aufgrund der Bindung an den CGRP-Rezeptor (CGRP-R) eine nicht-lineare Kinetik auf. Bei therapeutisch relevanten Dosen ist die Pharmakokinetik von Erenumab nach subkutaner Gabe alle 4 Wochen allerdings überwiegend linear, da es bei der Bindung an den CGRP-R zu einer Sättigung kommt. Die subkutane Gabe einer Dosis von 140 mg einmal pro Monat bzw. von 70 mg einmal pro Monat bei gesunden Freiwilligen führte zu einer mittleren  $C_{max}$  (Standardabweichung [SD]) von 15,8 (4,8) µg/ml bzw. von 6,1 (2,1) µg/ml und einer mittleren  $AUC_{last}$  (SD) von 505 (139) Tag\*µg/ml bzw. 159 (58) Tag\*µg/ml.

Nach der subkutanen Verabreichung von 140-mg-Dosen alle 4 Wochen wurde eine weniger als 2-fache Erhöhung der Talspiegel im Serum beobachtet, und die Talspiegel im Serum näherten sich nach 12 Wochen Dosisgabe einem Gleichgewichtszustand.

**Resorption**

Nach Gabe einer subkutanen Einzeldosis von 140 mg oder 70 mg Erenumab bei gesunden Erwachsenen wurden mediane Maximalkonzentrationen im Serum nach 4 bis 6 Tagen erreicht, und die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit betrug 82 %.

**Verteilung**

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 140 mg Erenumab lag das geschätzte mittlere (SD) Verteilungsvolumen während der terminalen Phase ( $V_z$ ) bei 3,86 (0,77) l.

**Biotransformation/Elimination**

Es wurden zwei Eliminationsphasen für Erenumab beobachtet. Bei niedrigen Konzentrationen erfolgt die Elimination vorwiegend durch eine sättigbare Bindung am Target (CGRP-R), während bei höheren Konzentrationen die Elimination von Erenumab hauptsächlich über einen unspezifischen proteolytischen Weg erfolgt. Während des Dosierungszeitraums wird Erenumab vorwiegend über den unspezifischen proteolytischen Weg eliminiert und hat damit eine Eliminationshalbwertszeit von 28 Tagen.

**Besondere Patientengruppen**

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung**  
Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) wurden nicht untersucht. Eine populationspharmakokinetische Analyse der integrierten Daten aus den klinischen Studien mit Aimovig zeigte keinen Unterschied bei der Pharmakokinetik von Erenumab zwischen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und solchen mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

**Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Erenumab wird als humarer monoklonaler Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt und die hepatische Clearance ist kein Haupteliminationsweg für Erenumab (siehe Abschnitt 4.2).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Mit Erenumab wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Bei Nagern ist Erenumab pharmakologisch nicht aktiv. Eine biologische Aktivität konnte bei Cynomolgus-Affen (Javaneraffen) nachgewiesen werden, doch stellt diese Spezies kein geeignetes Modell für die Einschätzung des kanzerogenen Risikos dar. Das mutagene Potenzial von Erenumab wurde nicht untersucht, es ist jedoch nicht zu erwarten, dass monoklonale Antikörper die DNA oder Chromosomen verändern.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe kam es bei geschlechtsreifen Affen, die zweimal wöchentlich subkutane Dosen von bis zu 150 mg/kg Erenumab bis zu 6 Monate erhielten, zu keinen unerwünschten Wirkungen, wobei die systemischen Expositionen, basierend auf der AUC im Serum, bis zu 123-mal bzw. 246-mal höher waren als bei einer klinischen Dosis von 140 mg bzw. 70 mg Erenumab alle 4 Wochen. Unerwünschte Wirkungen auf Surrogatmarker für die Fertilität (anatomisch-pathologische oder histopathologische Veränderungen bei den Geschlechtsorganen) wurden in diesen Studien ebenfalls nicht beobachtet.

In einer Fortpflanzungsstudie mit Cynomolgus-Affen kam es bei der Gabe von Erenumab während der gesamten Schwangerschaft zu keinen Auswirkungen auf die Schwangerschaft sowie die embryofetale oder postnatale Entwicklung (bis zum 6. Lebensmonat). Dabei waren die Expositionswerte basierend auf der AUC etwa 17-mal bzw. 34-mal höher als bei Patienten, die alle 4 Wochen 140 mg bzw. 70 mg Erenumab erhielten. Bei den neugeborenen Affen waren nach der Geburt Erenumabkonzentrationen im Serum messbar, was belegt, dass Erenumab wie andere IgG-Antikörper auch die Plazentaschranke passt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrose  
Polysorbit 80  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Essigsäure 99 %  
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

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung****Fertigspritze**

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

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Aimovig, wenn es bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert wird, innerhalb von 7 Tagen angewendet oder entsorgt werden. Wenn es bei höheren Temperaturen oder über einen längeren Zeitraum gelagert wird, muss es entsorgt werden.

**Fertigpen**

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

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Aimovig, wenn es bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert wird, innerhalb von 7 Tagen angewendet oder entsorgt werden. Wenn es bei höheren Temperaturen oder über einen längeren Zeitraum gelagert wird, muss es entsorgt werden.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses****Fertigspritze**

Aimovig wird in einer Fertigspritze (1 ml, Typ-1-Glas) mit einer Nadel aus Edelstahl und einer Nadelschutzkappe geliefert.

Aimovig ist in Packungen mit 1 Fertigspritze erhältlich.

**Fertigpen**

Aimovig wird in einem Fertigpen (1 ml, Typ-1-Glas) mit einer Nadel aus Edelstahl und einer Verschlusskappe geliefert.

Aimovig ist in Packungen mit 1 Fertigpen und in Bündelpackungen mit 3 (3 x 1) Fertigpens erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Anwendung sollte die Lösung visuell überprüft werden. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie trübe ist, eine deutliche Gelbfärbung aufweist oder Flocken oder Partikel enthält.

**Fertigspritze**

Zur Vermeidung von Beschwerden an der Injektionsstelle sollte(n) die Fertigspritze(n) vor der Injektion mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) belassen werden. Außerdem ist eine direkte Sonneninstrahlung zu vermeiden. Der gesamte Inhalt der Fertigspritze(n) ist zu injizieren. Die Spritze(n) darf/dürfen nicht mit Hilfe einer Wärmequelle, wie etwa heißem

Wasser oder einem Mikrowellengerät, erwärmt und darf/dürfen auch nicht geschüttelt werden.

#### Fertigpen

Zur Vermeidung von Beschwerden an der Injektionsstelle sollte(n) der/die Fertigpen(s) vor der Injektion mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) belassen werden. Außerdem ist eine direkte Sonneninstrahlung zu vermeiden. Der gesamte Inhalt des/der Fertigpen(s) ist zu injizieren. Der/die Pen(s) darf/dürfen nicht mit Hilfe einer Wärmequelle, wie etwa heißem Wasser oder einem Mikrowellengerät, erwärmt und darf/dürfen auch nicht geschüttelt werden.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1293/001 – 006

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. Juli 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Februar 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0

*Medizinischer InfoService*  
Telefon: (09 11) 273-12 100  
Telefax: (09 11) 273-12 160  
E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)

