

▼ 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

Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Omvo[®] 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Omvo[®] 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) beträgt die endgültige Konzentration etwa 1,2 mg/ml bis etwa 6 mg/ml.

Omvo 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 100 mg Mirikizumab in 1 ml Lösung.

Omvo 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 100 mg Mirikizumab in 1 ml Lösung.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede 15 ml Durchstechflasche enthält etwa 60 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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.

Omvo 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Injektionslösung (Injektion)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Omvo 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.

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 Erfahrung hat.

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur für die Induktionsdosis verwendet werden.

Omvo 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Omvo 100 mg Injektionslösung sollte nur für subkutane Erhaltungsdosen verwendet werden.

Dosierung

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 (d. h. zwei Fertigspritzen oder zwei Fertigpens) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.

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 Patienten 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.

Omvo 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Im Falle einer vergessenen Dosis weisen Sie die Patienten an, diese so schnell wie möglich nachzuholen. Setzen Sie die Einnahme danach alle 4 Wochen fort.

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

Omvo 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 Omvo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Es gibt im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa keinen relevanten Nutzen von Omvo bei Kindern unter 2 Jahren.

Art der Anwendung

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Omvo 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. Die Infusion sollte mindestens über 30 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 Omvo-Verabreichung erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die Omvo-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 30-minütigen Infusionszeit hinzu.

Omvo 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Nur zur subkutanen Injektion bestimmt.

Zu den Injektionsstellen gehören der Bauch, der Oberschenkel und die Rückseite des Oberarms. Nach einer Schulung der subkutanen Injektionstechnik kann sich ein Patient Mirikizumab selbst injizieren. Patienten sollten angewiesen werden, jedes Mal an einer anderen Stelle zu injizieren. Wenn beispielsweise die erste Injektion in den Bauch erfolgte, könnte die zweite Injektion – um eine Dosis zu vervollständigen – in einem anderen Bereich des Bauches erfolgen.

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 Impfpfehlungen 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.

Natrium

Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 60 mg Natrium pro 300-mg-Dosis, entsprechend 3 % 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 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.

Omvo[®] 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In Studien zu Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden 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), Kortikosteroiden oder oralen Immunmodulatoren (Azathioprin, Mercaptopurin, Thioguanin und Methotrexat) bei Patienten mit Colitis ulcerosa 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 Omvo 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 Omvo 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

Omvo 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 (7,9 %, am häufigsten Nasopharyngitis), Kopfschmerzen (3,3 %), Hautausschlag (1,1 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (8,7 %, 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen (LUCENT-1, Wochen 1–12)

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

Reaktionen an der Injektionsstelle (LUCENT-2, Wochen 12–52)

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 8,7 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten gemeldet. Die häufigsten Reaktionen waren Schmerzen, Reaktionen und Erythem an der Injektionsstelle. Diese Symptome wurden als nicht schwerwiegend, leicht

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 Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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, 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 In der Mirikizumab-Erhaltungsstudie berichtet, in der die Behandlung mit Mirikizumab als subkutane Injektion verabreicht wurde.
- ^d In der Mirikizumab-Induktionsstudie berichtet, in der die Behandlung mit Mirikizumab als intravenöse Infusion verabreicht wurde.

und von vorübergehender Natur beschrieben.

Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)

In den ersten 12 Wochen (LUCENT-1) wurde bei 0,4 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten ein Anstieg der ALT gemeldet. AST-Erhöhungen wurden bei 0,5 % 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 (einschließlich der placebokontrollierten und unverblindeten Induktions- und Erhaltungsphase) kam es zu Anstiegen der ALT auf $\geq 3 \times$ Obergrenze des Normalwerts (ULN: upper limit of normal) (2,0 %), $\geq 5 \times$ ULN (0,7 %) und $\geq 10 \times$ ULN (0,2 %) und AST bis $\geq 3 \times$ ULN (2,1 %), $\geq 5 \times$ ULN (1,1 %) und $\geq 10 \times$ 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

Nach 12 Behandlungsmonaten entwickelten bis zu 23 % der mit Mirikizumab behandelten Patienten Anti-Drug-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. Es 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: 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-Unter-

einheit 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 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 über 40 Wochen die Spiegel von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein gleichermaßen signifikant reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in zwei randomisierten, doppelblindenden, 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 Kortikosteroide oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin, Azathioprin) oder mindestens ein Biologikum (ein TNF α -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 Kortikosteroide (39,9%; Prednison-Tagesdosis bis zu 20 mg oder äquivalent) in einer stabilen Dosis vor und während der Induktionsphase. Gemäß Protokoll wurden orale Kortikosteroide 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 To-

facitinib 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-Scores und eine Abnahme des SF-Subscores.

Siehe Tabelle 2

LUCENT-2

LUCENT-2 untersucht 544 der 551 Patienten, die in LUCENT-1 in Woche 12 ein kli-

nisches 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 Erhaltungstudie war der Anteil der Patienten in klinischer Remission (gleiche Definition wie in LUCENT-1) in Woche 40. Bei Patienten, die während LUCENT-1 Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen der Kortikosteroide 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).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Mirikizumab war über die Untergruppen hinweg konsistent, d.h. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Schweregrad der Krank-

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%	---
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%	---

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

	Placebo N = 294		Mirikizumab i. v. N = 868		Unterschied der Behandlung und 99,875 % KI
	LS mean	Standard- fehler	LS mean	Standard- fehler	
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 $\geq 30\%$ 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.

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 %	---
Kortikosteroidfreie 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 %	---

Fortsetzung der Tabelle

	Placebo N = 179		Mirikizumab s. c. N = 365		Unterschied der Behandlung und 95 % KI
	N	%	N	%	
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
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	Standard- fehler	LS mean	Standard- fehler	
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 Kortikosteroidfreie Remission ohne Operation, definiert als: Klinische Remission in Woche 40 und symptomatische Remission in Woche 28 und keine Kortikosteroidanwendung 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, stimmen mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

heitsaktivität 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 ansprechen 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 An-

sprechen. 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.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Omvo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu

Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Colitis ulcerosa 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.

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

Resorption

2 bis 3 Tage nach subkutaner Gabe von Mirikizumab wurden maximale Serumkonzentrationen mit einer geschätzten absoluten Bioverfügbarkeit von 44 % erreicht. Die Injektionsstelle hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Resorption von Mirikizumab.

Verteilung

Das mittlere Gesamtverteilungsvolumen beträgt 4,83 l.

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 mittlere scheinbare Clearance 0,0229 l/h und die mittlere Eliminationshalbwertszeit etwa 9,3 Tage bei Patienten mit Colitis ulcerosa. 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 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. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass die Kreatinin-Clearance (Bereich von 36,2 bis 291 ml/min) oder das Gesamtbilirubin (Bereich von 1,5 bis 29 $\mu\text{mol/l}$) 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 30-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

Natriumcitrat (Ph. Eur.)
 Citronensäure
 Natriumchlorid
 Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

Omvo 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Omvo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für verdünnte Infusionslösungen, die mit Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) 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.

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für verdünnte Infusionslösungen, die mit 5 % Glucose zubereitet wurden, für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, von denen

nicht mehr als 5 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

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Omvoh kann ungekühlt bis zu 2 Wochen bei einer Temperatur nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

Wenn diese Bedingungen überschritten werden, muss Omvoh verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Klarglas-Spritze vom Typ I.

Die Spritze ist in einer Einmaldosis-Spritze mit Bromobutyl-Gummikolben verpackt.

Es gibt Packungsgrößen mit 2 oder 6 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

1 ml Lösung in einer Klarglas-Spritze vom Typ I.

Die Spritze ist in einem Einmaldosis-Pen mit Bromobutyl-Gummikolben eingeschlossen.

Es gibt Packungsgrößen mit 2, 4 oder 6 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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. 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 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 1,2 mg/ml bis circa 6 mg/ml.

5. Drehen Sie den Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig um. Den vorbereiteten Beutel nicht schütteln.

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen

Nur zum einmaligen Gebrauch. Omvoh sollte nicht verwendet werden, wenn Partikel auftreten oder wenn die Lösung trüb und/oder deutlich braun ist.

Verwenden Sie kein Omvoh, das eingefroren war.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
 Papendorpseweg 83
 3528 BJ Utrecht
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

EU/1/23/1736/001

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/23/1736/002

EU/1/23/1736/003

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/23/1736/004

EU/1/23/1736/005

EU/1/23/1736/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2 Fertigpens

6 Fertigpens

Omvoh 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

6 Fertigspritzen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt