

▼ 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

Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 70 mg Erenumab.

Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 70 mg Erenumab.

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG₂-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 in Form von zwei subkutanen Injektionen mit jeweils 70 mg 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 empfohlen, 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

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

Personen mit Latexempfindlichkeit

Die abnehmbare Kappe der Aimovig-Fertigspritze/des Aimovig-Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuklatex, der bei Personen mit Latexempfindlichkeit zu allergischen Reaktionen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der Metabolisierungswege monoklonaler Antikörper wird keine Wirkung auf 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 Reproduktionstoxizität (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 behandelt.

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 %), Muskelspasmen (0,7 % bzw. 2,0 %) und Pruritus (1,0 % bzw. 1,8 %) berichtet. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem oder mittlere-

rem Schweregrad. Weniger als 2% der Patienten in diesen Studien brachen die Teilnahme aufgrund unerwünschter Ereignisse 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 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 (≥ 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle waren während des integrierten 12-wöchigen, placebokontrollierten Zeitraums der Studien mild und traten meist nur vorübergehend auf. Es gab keine Fälle von Studienabbrüchen aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle. 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.

Hautreaktionen

Nicht schwerwiegende Fälle von Hautausschlag, Pruritus und Schwellungen/Ödemen wurden beobachtet. In den meisten Fällen waren sie mild und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Immunogenität

Die Inzidenz der Bildung von anti-Erenumab-Antikörpern lag in den klinischen Studien während des doppelblinden Behandlungszeitraums bei den Studienteilnehmern, die eine 70-mg-Dosis Erenumab erhielten, bei 6,3% (56/884; *in vitro* wiesen 3 eine neutralisierende Aktivität auf) und bei Studienteilnehmern, die eine 140-mg-Dosis Erenumab erhielten, bei 2,6% (13/504; *in vitro* wies keiner eine neutralisierende Aktivität auf). Die Bildung von anti-Erenumab-Antikörpern hatte keine Auswirkung auf die Wirksamkeit oder Sicherheit.

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.

Tabelle 1 Auflistung von Nebenwirkungen in klinischen Studien

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung Preferred Term (bevorzugter Begriff gemäß MedDRA-Terminologie)	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus ^a	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ^b	Häufig

^a Pruritus umfasst auch die Preferred Terms generalisierter Pruritus, Pruritus und juckender Ausschlag.
^b Siehe Abschnitt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ unten.

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, Migränemittel, ATC-Code: N02CX07

Wirkmechanismus

Erenumab ist ein humaner 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 Vasodilatation 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

Aimovig (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 Opioid-Übergebrauch (Studie in chronischer Migräne), Patienten mit Arzneimittelübergebrauch (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 Monaten vor dem Screening. Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck oder BMI > 40 waren in Studie 1 ausgeschlossen.

Chronische Migräne Studie 1

Aimovig (Erenumab) wurde als Monotherapie zur Prophylaxe bei chronischer Migräne in einer randomisierten, multizentrischen, 12-wöchigen, placebokontrollierten, doppelblinden Studie bei Patienten untersucht, die an Migräne mit oder ohne Aura litten (≥ 15 Kopfschmerztage/Monat, davon ≥ 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 Krankheitsmerkmale 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).

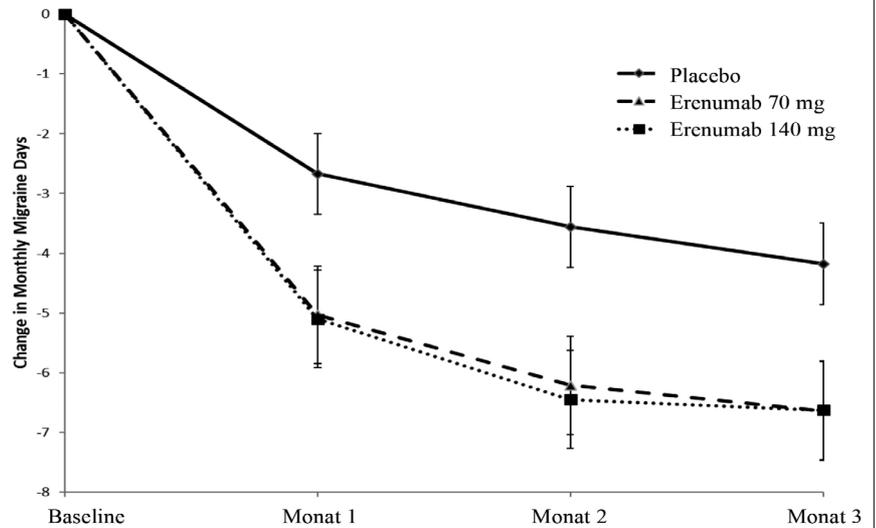
Der Rückgang der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo wurde jeden Monat bewertet und war ab dem ersten Monat zu erkennen. In einer nachfolgenden wochenweisen Analyse konnte die Wirkung von Erenumab ab der ersten Woche der Anwendung beobachtet werden.

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 2

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. Darüber 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 Arzneimittelübergabe 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 Akutmedikationstage, betrug -2,8 Tage (95 %-KI: -4,2; -1,4) für 140 mg und -3,3 Tage (95 %-KI: -4,8; -1,9) für 70 mg. Der Anteil der Patienten, der eine Reduktion der MMT von mindestens 50% erreichte, war in der Gruppe unter Erenumab größer als in der Placebogruppe

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

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)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	p-Wert
Wirksamkeitsendpunkte					
MMT					
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 (Standardabweichung [SD])	17,8 (4,7)	17,9 (4,4)	18,2 (4,7)		
≥ 50 % MMT Responder					
Prozent [%]	41,2 %	39,9 %	23,5 %	n/a	Beide < 0,001 ^{a,d}
≥ 75 % MMT Responder					
Prozent [%]	20,9 %	17,0 %	7,8 %	n/a	n/a ^b
Monatliche Akutmedikationstage					
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 ^a
Baseline (Standardabweichung [SD])	9,7 (7,0)	8,8 (7,2)	9,5 (7,6)		
Patientenbezogene Endpunkte					
HIT-6					
Mittlere Änderung ^c (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 ^b
MIDAS gesamt					
Mittlere Änderung ^c (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 ^b

KI = Konfidenzintervall; MMT = monatliche Migränetage; HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; n/a = nicht anwendbar
^a Bei den sekundären Endpunkten entsprechen alle p-Werte nicht berichtigten p-Werten und sind nach der Berichtigung für multiple Vergleiche statistisch signifikant.
^b Für exploratorische Endpunkte sind p-Werte nicht dargestellt.
^c 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.
^d p-Wert wurde basierend auf dem Odds Ratio (Quotenverhältnis) berechnet.

(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 gepoolt, 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

Aimovig (Erenumab) wurde zur Prophylaxe der episodischen Migräne in einer randomisierten, multizentrischen, 24-wöchigen, placebokontrollierten, 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 Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss 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 292 (92%) Patienten in der 140-mg-Gruppe, 284 (90%) Patienten in der 70-mg-Gruppe und 282 (88%) 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 ab dem ersten Monat 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,

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 $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert erreichten, 61,0% in der 70-mg-ATP-Gruppe und 64,9% in der 140-mg-ATP-Gruppe.

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) $\mu\text{g/ml}$ bzw. von 6,1 (2,1) $\mu\text{g/ml}$ und einer mittleren AUC_{last} (SD) von 505 (139) $\text{Tag} \cdot \mu\text{g/ml}$ bzw. 159 (58) $\text{Tag} \cdot \mu\text{g/ml}$.

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

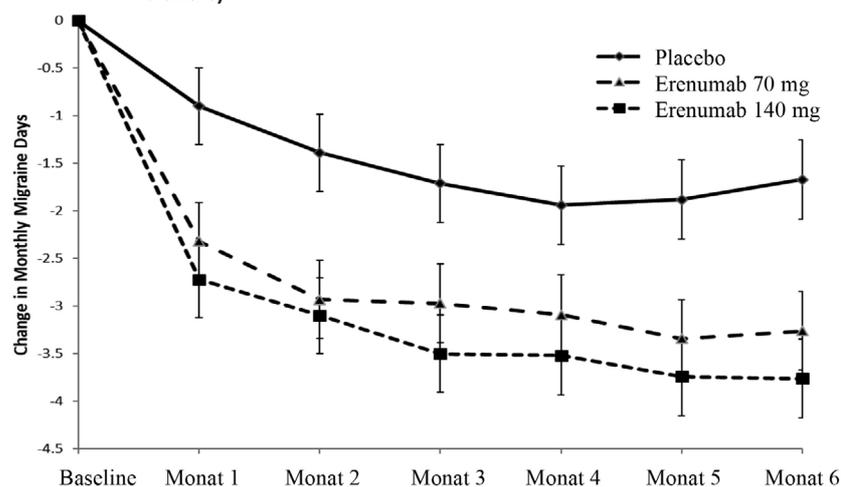
Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 humaner monoklonaler Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt und die hepatische Clearance ist kein Haupteliminationsweg für Erenumab (siehe Abschnitt 4.2).

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

	Aimovig (Erenumab) 140 mg (n = 318)	Aimovig (Erenumab) 70 mg (n = 312)	Placebo (n = 316)	Behandlungs- unterschied (95 %-KI)	p-Wert
Wirksamkeitsendpunkte					
MMT 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 ^a
≥ 50 % MMT Responder Prozent [%]	50,0%	43,3%	26,6%	n/a	Beide < 0,001 ^{a,d}
≥ 75 % MMT Responder Prozent [%]	22,0%	20,8%	7,9%	n/a	n/a ^b
Monatliche Akut- medikationstage 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 ^a
Patientenbezogene Endpunkte					
HIT-6 Mittlere Änderung ^c (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 ^b
MIDAS (modifiziert) gesamt Mittlere Änderung ^c (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 ^b
KI = Konfidenzintervall; MMT = monatliche Migränetage; HIT-6 = <i>Headache Impact Test</i> ; MIDAS = <i>Migraine Disability Assessment</i> ; n/a = nicht anwendbar					
^a Bei den sekundären Endpunkten entsprechen alle p-Werte nicht berichtigten p-Werten und sind nach der Berichtigung für multiple Vergleiche statistisch signifikant.					
^b Für exploratorische Endpunkte sind p-Werte nicht dargestellt.					
^c 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.					
^d p-Wert wurde basierend auf dem Odds Ratio (Quotenverhältnis) berechnet.					

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 embryo-fetale 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 passiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Polysorbat 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

2 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 14 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 14 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 (enthält Naturkautschuklatex) 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 (enthält Naturkautschuklatex) geliefert.

Aimovig ist in Packungen mit 1 Fertigpen und in Bündelpackungen mit 3 (3 × 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 Sonneneinstrahlung 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 Sonneneinstrahlung 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/1/18/1293/001–003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

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
 90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
 90429 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653
 Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
 (Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
 Telefax: (09 11) 273-12 160
 E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
 Internet: www.infoservice.novartis.de



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt