

▼ 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

Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pegunigalsidase alfa in einem Volumen von 10 ml oder 5 mg Pegunigalsidase alfa in einem Volumen von 2,5 ml, in einer Konzentration von 2 mg/ml.

Die Stärke gibt die Menge von Pegunigalsidase alfa unter Berücksichtigung der Pegylierung an.

Pegunigalsidase alfa wird in Tabakzellen (*Nicotiana tabacum* BY-2-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Der Wirkstoff Pegunigalsidase alfa ist ein kovalentes Konjugat von prh-alpha-GAL-A mit Macrogol (Polyethylenglycol - PEG).

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit der eines anderen pegylierten oder nicht pegylierten Proteins derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 46 mg Natrium.

Jede 2,5-ml-Durchstechflasche enthält 11,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elfabrio wird angewendet für eine langfristige Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry verfügt.

Bei der Anwendung von Pegunigalsidase alfa an Patienten, die zum ersten Mal behandelt werden oder bei denen in der Vergangenheit schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegunigalsidase alfa aufgetreten sind, sollten geeignete medizinische Unterstützungsmaßnahmen bereitstehen.

Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden kann für Patienten ratsam sein, bei denen zuvor Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegunigalsidase alfa oder auf eine andere Enzymersatztherapie (EET) aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Pegunigalsidase alfa beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, angewendet einmal alle zwei Wochen.

Die Behandlung kann auch in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht einmal alle vier Wochen bei Patienten angewendet werden, die unter einer EET stabil sind (siehe Abschnitt 4.4 Behandlungsüberwachung).

Hinweise zur Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

Patienten, die von einer Behandlung mit Agalsidase alfa oder beta wechseln

In den ersten 3 Monaten der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa sollte die Vorbehandlung beibehalten werden, wobei diese je nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten schrittweise abgesetzt werden kann.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Nierenfunktion soll während der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegunigalsidase alfa bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, wurde nicht untersucht, und es können keine alternativen Dosierungsschemata für diese Patienten empfohlen werden. Ältere Patienten können mit der gleichen Dosis wie andere erwachsene Patienten behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegunigalsidase alfa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Pegunigalsidase alfa darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

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

Nach der Zubereitung sollte die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion verabreicht und durch einen 0,2-µm-Inlinefilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.

Der Patient sollte nach der Infusion für 2 Stunden auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) überwacht werden; siehe Abschnitt 4.4.

Weitere Einzelheiten zum Umgang mit Pegunigalsidase alfa vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Heiminfusion

Die Heiminfusion von Pegunigalsidase alfa kann in Betracht gezogen werden, sofern der Patient die Infusionen gut verträgt und über mehrere Monate keine mittelschweren oder schweren IRR entwickelt hat.

Die Entscheidung, auf die Heiminfusion des Arzneimittels umzustellen, ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen. Der Patient muss medizinisch stabil sein. Für die Heiminfusion müssen entsprechende Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulungen, vorhanden bzw. eingerichtet sein und dem medizinischen Fachpersonal, das die Heiminfusion durchführt, zur Verfügung stehen.

Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und für eine bestimmte Zeit nach der Infusion jederzeit erreichbar sein.

Der behandelnde Arzt und/oder das medizinische Fachpersonal muss den Patienten und/oder die Betreuungsperson vor Beginn der Heiminfusion entsprechend schulen. Die im häuslichen Umfeld eingesetzte Dosis und Infusionsgeschwindigkeit sollten denen entsprechen, die zuvor in der Klinik angewendet wurden; sie dürfen nur unter Aufsicht des behandelnden Arztes geändert werden.

Infusionsgeschwindigkeit und Dauer der Infusion

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Anwendung von Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen

<i>Erstinfusion 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</i>			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit*
< 70	150 ml	≥ 3 Stunden	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 3 Stunden	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 3 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
<i>Erhaltungsinfusion</i>			
Die zu erreichende Infusionsdauer hängt von der Verträglichkeit für den Patienten ab. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise erfolgen, beginnend mit der bei der Erstinfusion angewendeten Geschwindigkeit.			
<i>1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</i>			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit*
< 70	150 ml	≥ 1,5 Stunden	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 1,5 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 1,5 Stunden	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*Die Infusionsgeschwindigkeit kann im Falle einer Infusionsreaktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4)

Tabelle 2: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Anwendung von Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen

<i>Erstinfusion 2 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen</i>			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit*
< 70	150 ml	≥ 4,5 Stunden	0,56 ml/min (33,33 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 4,5 Stunden	0,93 ml/min (55,56 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 6 Stunden	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
Erhaltungsinfusion			
Die zu erreichende Infusionsdauer hängt von der Verträglichkeit für den Patienten ab. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise erfolgen, beginnend mit der bei der Erstinfusion angewendeten Geschwindigkeit.			
<i>2 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen</i>			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit*
< 70	150 ml	≥ 2 Stunden	1,25 ml/min (75 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 2 Stunden	2,08 ml/min (125 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 3 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)

*Die Infusionsgeschwindigkeit kann im Falle einer Infusionsreaktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4)

Treten bei den Patienten während der Infusion infusionsbedingte Reaktionen auf, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen, muss die Infusion sofort gestoppt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen während der Heiminfusion unerwünschte Ereignisse auftreten, müssen die Infusion sofort abbrechen und sich an einen Arzt wenden. Nachfolgende Infusionen müssen unter Umständen in einer Klinik durchgeführt werden.

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.

Behandlungsüberwachung

Bei Patienten, die auf Pegunigalsidase alfa 2 mg/kg Körpergewicht einmal alle 4 Wochen umgestellt wurden, sollte eine regelmäßige Überwachung (z. B. nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten) durchgeführt werden. Die Überwachung sollte mindestens die Bewertung von Lyso-Gb3, renalen (eGFR, Proteinurie), kardialen (LVMI, NT-proBNP, Troponin oder EKG) und biochemischen Parametern umfassen. Eine Veränderung eines einzelnen Parameters ist im Zusammenhang mit dem allgemeinen klinischen Zustand des Patienten zu interpretieren, und eine klinisch relevante Verschlechterung sollte eine Neubewertung des Behandlungsschemas zur Folge haben.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurde über infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet, definiert als alle mit der Infusion zusammenhängenden unerwünschten Ereignisse, die nach Beginn der Infusion und bis zu 2 Stunden nach Ende der Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten beobachteten Symptome von IRR waren Überempfindlichkeit, Juckreiz, Übelkeit, Schwindelgefühl, Schüttelfrost und Muskelschmerzen.

Die Behandlung von IRR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und bei leichten bis mittelschweren Reaktionen eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und eine Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden umfassen. Obwohl bei einigen Patienten nach einer Vorbehandlung IRR auftraten, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden Folgereaktionen in den Fällen möglicherweise verhindern, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeit

Im Rahmen von klinischen Studien wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei jedem intravenös angewendeten Proteinprodukt können allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wie lokales Angioödem (einschließlich Schwellung von Gesicht, Mund und Rachen), Bronchospasmus, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Dysphagie, Ausschlag, Dyspnoe, Flush, Brustkorbbeschwerden, Pruritus, Übelkeit, Schüttelfrost und verstopfte Nase. Wenn eine schwere allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, wird empfohlen, Pegunigalsidase alfa sofort abzusetzen und die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung zu befolgen.

Bei Patienten, bei denen während der Pegunigalsidase-alfa-Infusion schwere Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, ist bei einer erneuten Anwendung von Pegunigalsidase alfa Vorsicht geboten, und es sollte eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen. Darüber hinaus sollte für Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach ei-

ner EET-Infusion, einschließlich Pegunigalsidase alfa, aufgetreten sind, eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen.

Immunogenität

In klinischen Studien wurde eine behandlungsinduzierte Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Vorhandensein von ADA gegen Pegunigalsidase alfa kann mit einem höheren Risiko für infusionsbedingte Reaktionen verbunden sein, und schwere IRR treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei ADA-positiven Patienten auf. Patienten, die unter der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa infusionsbedingte oder Immunreaktionen entwickeln, sollten überwacht werden.

Außerdem sollten Patienten, die ADA-positiv gegen andere Enzyersatztherapien sind, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegunigalsidase alfa aufgetreten sind, sowie Patienten, die auf Pegunigalsidase alfa umgestellt werden, überwacht werden.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Ablagerungen von Immunkomplexen sind während der Behandlung mit EET als Ausdruck einer immunologischen Reaktion auf das Arzneimittel möglich. Während der klinischen Entwicklung von Pegunigalsidase alfa wurde ein einziger Fall von membranoproliferativer Glomerulonephritis berichtet, der auf Immunablagerungen in der Niere zurückzuführen war (siehe Abschnitt 4.8). Dieses Ereignis führte zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich nach Absetzen des Arzneimittels besserte.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Das Vorliegen einer extensiven Nierenschädigung (eGFR < 60 ml/min) kann die Reaktion der Nieren auf eine Enzyersatztherapie einschränken, möglicherweise wegen zugrunde liegender irreversibler pathologischer Veränderungen. In solchen Fällen bleibt der Verlust der Nierenfunktion innerhalb des erwarteten Bereichs des natürlichen Krankheitsverlaufs. Es empfiehlt sich eine regelmäßige Überprüfung der Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) während der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 11,5 mg Natrium pro 2,5-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen und *In-vitro*-Metabolismusstudien durchgeführt. Pegunigalsidase alfa ist aufgrund seines Metabolismus ein unwahrscheinlicher Kandidat für Cytochrom-P450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen.

Pegunigalsidase alfa ist ein Protein und daher wird davon ausgegangen, dass es über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegunigalsidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Pegunigalsidase alfa während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegunigalsidase alfa / Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Pegunigalsidase alfa in die Milch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Studien zur Bewertung der möglichen Auswirkungen von Pegunigalsidase alfa auf die menschliche Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei manchen Patienten wurde Schwindelgefühl, Synkope oder Vertigo nach der Anwendung von Pegunigalsidase alfa berichtet. Diese Patienten sollten bis zum Abklingen der Symptome auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen, gemeldet bei 7,8 % der Patienten, gefolgt von Übelkeit und Asthenie bei jeweils 5,6 % der Patienten und Kopfschmerzen bei 4,2 % der Patienten.

In klinischen Studien kam es bei 5 Patienten (3,5 %) zu einer schwerwiegenden Reaktion, die mit Pegunigalsidase alfa in Verbindung gebracht wurde. Bei vier dieser Reaktionen handelte es sich um eine bestätigte IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen (Bronchospasmus, Überempfindlichkeit), die bei der Erstinfusion von Pegunigalsidase alfa auftraten und innerhalb eines Tages nach dem Auftreten abklangen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen Daten geben die Daten von 141 Patienten mit Morbus Fabry wieder, die Pegunigalsidase alfa in 8 klinischen Studien erhalten haben, wobei die Dosierung von 1 mg/kg alle zwei Wochen oder 2 mg/kg alle vier Wochen für mindestens eine Infusion in bis zu 7 Jahren eingehalten wurde.

Die Nebenwirkungen sind Tabelle 3 zu entnehmen. Die Daten sind nach Systemorganklasse geordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als: 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).

Tabelle 3: Unter der Pegunigalsidase-alfa-Behandlung gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit* Typ-1-Allergie*	
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit*	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie* Schwindelgefühl* Kopfschmerzen*	Syndrom der ruhelosen Beine periphere Neuropathie Neuralgie Brennen Tremor* Synkope*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	
Gefäßerkrankungen		Flush Hypotonie* Hypertonie* Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus* Niesen* verstopfte Nase* Dyspnoe* Rachenreizung* Engegefühl des Halses
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Abdominalschmerz* Diarrhoe Erbrechen*	gastroösophageale Refluxerkrankung Gastritis Dyspepsie Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag* Erythem* Pruritus*	Hypohidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		membranoproliferative Glomerulonephritis chronische Nierenerkrankung Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Brustwarzenschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie* Schüttelfrost* Brustkorbschmerz* Schmerz*	grippeähnliche Erkrankung Extravasat an der Infusionsstelle Schmerzen an der Infusionsstelle Ödem



Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen		erhöhte Körpertemperatur* erhöhter Protein/Creatinin Quotient im Urin Leukozyten im Urin positiv erhöhte Harnsäurewerte im Blut erhöhtes Gewicht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion (IRR)*	
Herzerkrankungen	supraventrikuläre Extrasystolen	
<p>Die folgenden bevorzugten Begriffe wurden in Tabelle 3 zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit umfasst: Arzneimittelüberempfindlichkeit • Agitiertheit umfasst: Nervosität • Abdominalschmerz umfasst: abdominale Beschwerden • Ausschlag umfasst: makulapapulösen Ausschlag und Ausschlag mit Juckreiz • muskuloskeletale Steifigkeit, die als Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems erfasst wird, umfasst: Myalgie • Asthenie umfasst: Unwohlsein und Ermüdung • Brustkorbschmerz umfasst: Brustkorbbeschwerden und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs • Schmerz umfasst: Schmerz in einer Extremität • peripheres Ödem als Ödem erfasst 		

* Bevorzugte Begriffe, die als IRR betrachtet werden, wie im folgenden Abschnitt beschrieben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (Nebenwirkungen innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion)

IRR wurden bei insgesamt 36 Patienten (25 %) gemeldet: 26 Patienten (23 %) wurden mit 1 mg/kg alle zwei Wochen und 10 Patienten (34 %) mit 2 mg/kg alle vier Wochen behandelt. Zu den am häufigsten gemeldeten, mit IRR assoziierten, Symptomen bei einer Dosierung von 1 mg/kg zählten: Überempfindlichkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl, Ausschlag und Jucken. Bei der Dosis von 2 mg/kg waren Schmerz, Kopfschmerzen und Übelkeit die am häufigsten berichteten Symptome. Die IRR waren meist leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen mit fortlaufender Behandlung ab; bei 5 Patienten (alle männlich, Dosis 1 mg/kg) traten jedoch 5 schwere IRR auf. Diese 5 IRR waren auch schwerwiegend. Bei vier dieser Ereignisse handelte es sich um bestätigte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I, von denen 3 zum Abbruch der Studie führten. Ein weiterer Patient wurde später aus der Studie ausgeschlossen, nachdem eine weitere mäßige IRR aufgetreten war. Alle 5 Patienten erholten sich jedoch mit entsprechender Behandlung innerhalb eines Tages nach dem Auftreten. Die IRR traten überwiegend innerhalb des ersten Jahres der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa auf; im zweiten Jahr und darüber hinaus wurde keine schwerwiegende IRR beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien entwickelten 17 von 111 Patienten (16 %), die mit Pegunigalsidase alfa in der Dosierung 1 mg/kg alle zwei Wochen behandelt wurden, und 1 von 30 Patienten (3,4 %), die 2 mg/kg alle vier Wochen erhielten, behandlungsinduzierte Anti-Drug-Antikörper (ADA).

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Während der klinischen Entwicklung von Pegunigalsidase alfa wurde bei einem von 141 Patienten ein schwerer Fall von membranoproliferativer Glomerulonephritis gemeldet, nachdem die Behandlung mehr als 2 Jahre erfolgt war. Der Patient war zu Beginn der Infusionen ADA-positiv. Das Ereignis führte zu einer vorübergehenden Verringerung der eGFR und einer Verstärkung der Proteinurie, ohne dass zusätzliche Anzeichen oder Symptome auftraten. Eine Biopsie ergab, dass dieses Ereignis durch einen Immunkomplex ausgelöst wurde. Nach Absetzen der Behandlung stabilisierten sich die eGFR-Werte, und es wurde berichtet, dass die Glomerulonephritis abgeklungen war.

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 Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über eine Überdosierung von Pegunigalsidase alfa während klinischer Studien. Die untersuchte Höchstdosis von Pegunigalsidase alfa betrug 2 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen und es wurden keine spezifischen Anzeichen und Sym-

ptome nach den höheren Dosen identifiziert. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktion und Schmerz in einer Extremität. Bei Verdacht auf Überdosierung ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB20.

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Elfabrio ist Pegunigalsidase alfa. Pegunigalsidase alfa ist eine pegylierte rekombinante Form der menschlichen α -Galaktosidase A. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form ähnelt der des natürlich vorkommenden menschlichen Enzyms.

Pegunigalsidase alfa ergänzt oder ersetzt α -Galaktosidase A, das Enzym, das die Hydrolyse der endständigen α -Galaktosylgruppen von Oligosacchariden und Polysacchariden im Lysosom katalysiert, wodurch die Anreicherung von Globotriaosylceramid (Gb3) und Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) verringert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegunigalsidase alfa wurden bei 141 Patienten untersucht. Unter diesen Patienten wurde die Wirksamkeit untersucht bei 111 Patienten, die Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen erhielten, und bei 29 Patienten, die Pegunigalsidase alfa 2 mg/kg alle vier Wochen erhielten.

Substrat

Die Analysen von Nierenbiopsien therapienaiver Patienten, die mit Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen in einer Phase-I/II-Studie behandelt wurden, zeigten eine Reduktion des Substrats Globotriaosylceramid (Gb3) aus den peritubulären Kapillaren, gemessen mittels BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) von 68 % in der Gesamtpopulation (einschließlich Frauen, klassischer Männer und nicht klassischer Männer, die verschiedene untersuchte Dosen erhielten; n = 13) nach 6 Behandlungsmonaten. Darüber hinaus zeigten 11 von 13 Probanden mit verfügbaren Biopsien nach 6-monatiger Behandlung eine erhebliche Reduktion (≥ 50 %) ihres BLISS-Score. Die Lyso-Gb3-Werte im Plasma sanken nach 12 Monaten Behandlung um 49 % (n = 16) und nach 60 Monaten Behandlung um 83 % (n = 10). In einer Phase-III-Studie, in der Patienten von Agalsidase beta auf Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen umgestellt wurden, blieben die Lyso-Gb3-Werte im Plasma nach 24 Monaten Behandlung stabil (+3,3 nM Mittelwert, n = 48).

In einer offenen Phase-III-Studie mit 29 Patienten mit stabiler Fabry-Krankheit unter einer EET (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta) wurden die Lyso-Gb3-Werte vor und nach der Umstellung der Behandlung auf Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht einmal alle 4 Wochen bewertet. Die beobachteten medianen (Q1, Q3) Lyso-Gb3-Werte im Plasma zu Studienbeginn betragen 17,2 (12,1, 32,8) nmol/l für männliche Studienteilnehmer (n = 23) und 4,4 (2,9, 5,9) nmol/l für weibliche Studienteilnehmerinnen (n = 6). Bei Männern betragen die medianen (Q1, Q3) Veränderungen der Lyso-Gb3-Werte nach 1, 2 und 4 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert +5,1 (0,3, 7,8), +4,5 (-0,1, 9,4) und +2,7 (-2,0, 7,4) nmol/l. Bei Frauen betragen die medianen (Q1, Q3) Veränderungen der Lyso-Gb3-Werte nach 1, 2 und 4 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert -0,1 (-0,4, 0,2), +0,2 (-0,2, 0,7) und -0,3 (-1,0, 1,2) nmol/l.

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR – CKD-EPI-Formel) bewertet, und ihre annualisierte Steigung fungierte als der primäre Wirksamkeitseindpunkt in mehreren Phase-III-Studien. In zwei Phase-III-Studien wurde Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg alle zwei Wochen bei zuvor mit EET behandelten erwachsenen Fabry-Patienten untersucht: BALANCE (Hauptstudie), eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Head-to-Head-Vergleich zu Agalsidase beta nach der Umstellung von Agalsidase beta in Monat 12 (primäre Analyse) und Monat 24, sowie eine offene einarmige Studie nach der Umstellung von Agalsidase alfa, beide gefolgt von einer Langzeitverlängerungsstudie.

Aus der Hauptstudie lässt sich keine endgültige Schlussfolgerung zur Nichtunterlegenheit gegenüber Agalsidase beta, gemessen an der annualisierten eGFR, ableiten, da die Daten für den Vergleich des primären Endpunkts in Monat 12 aufgrund des Studiendesigns und der Größe der Studie allein nicht aussagekräftig genug waren. Dennoch schienen die medianen eGFR-Steigungen von Pegunigalsidase und dem Vergleichswirkstoff Agalsidase beta von Studienbeginn bis Monat 24 nahe beieinander zu liegen. In Monat 12 betragen die mittleren Steigungen der eGFR -2,5 ml/min/1,73 m²/Jahr für den Pegunigalsidase-alfa-Arm und -1,7 für den Agalsidase-beta-Arm (Differenz -0,8 [-3,0; 1,5]). In Monat 24 betragen die medianen Steigungen der eGFR -2,5 [-3,8; -1,2] ml/min/1,73 m²/Jahr für den Pegunigalsidase-alfa-Arm und -2,2 [-3,8; -0,5] für den Agalsidase-beta-Arm (Differenz -0,36 [-2,4; 1,7]).

Die Nierenfunktion wurde zudem anhand der annualisierten eGFR-Steigung in einer Phase-III-Studie bewertet, in der Pegunigalsidase alfa 2 mg/kg alle vier Wochen bei zuvor mit EET behandelten erwachsenen Fabry-Patienten untersucht wurde: Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene einarmige Studie nach der Umstellung von Agalsidase beta oder Agalsidase alfa, gefolgt von einer Langzeitverlängerungsstudie.

Die mittlere (SD) annualisierte eGFR-Steigung in der Wirksamkeitspopulation betrug -1,8 (3,7) ml/min/1,73 m²/Jahr bei Studienbeginn vor der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa 2 mg/kg alle vier Wochen und -2,0 (2,1) ml/min/1,73 m²/Jahr während der Behandlung über einen Zeitraum von ≥ 4 Jahren.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Laufe des klinischen Entwicklungsprogramms wurden die pharmakokinetischen (PK) Plasmaprofile von Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 0,2, 1 und 2 mg/kg alle zwei Wochen und 2 mg/kg alle vier Wochen bei erwachsenen Patienten mit Morbus Fabry untersucht. Die pharmakokinetischen Ergebnisse (nichtkompartimentelle PK-Analyse) für alle Dosisstufen zeigten, dass das Enzym während der gesamten Dosis-Intervalle mit einer Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 53-134 Stunden über alle Dosisgruppen und Besuchstermine hinweg vorhanden war.

Bei erwachsenen EET-naiven Patienten ähnelten sich die Mittelwerte für die dosisnormierten AUC an Tag 1 in allen Dosisstufen, was auf eine lineare Dosisproportionalität im Bereich der getesteten Dosierungen (0,2, 1 und 2 mg/kg alle zwei Wochen) hinweist. Nach 3, 6 und 12 Monaten waren die Mittelwerte für die AUC und C_{last} stärker als dosisproportional erhöht und zeigten in der Gruppe mit 0,2 mg/kg eine relativ hohe Variabilität zwischen den Patienten, wie auch bei einigen Terminen in der Gruppe mit 1 mg/kg und 2 mg/kg. Bei Patienten, die 1 und 2 mg/kg Pegunigalsidase alfa erhielten, nahmen die mittlere $t_{1/2}$ und die AUC_{0-2wk} mit zunehmender Behandlungsdauer zu und die CL- und Vz-Werte entsprechend ab, was auf eine gesättigte Clearance hindeutet.

Bei erwachsenen Patienten mit EET-Erfahrung lag bei der Dosierung von 1 mg/kg alle zwei Wochen die mittlere C_{max} zwischen 21,2 und 23,3 µg/ml, während die mittlere AUC_{last} zwischen 972 und 1 156 µg·h/ml lag. Alle Beobachtungen zu den PK-Parametern deuten auf ein konsistentes PK-Profil von Pegunigalsidase alfa während der gesamten 2-jährigen Behandlungsdauer der Studie hin.

Bei der Dosierung von 2 mg/kg alle vier Wochen lag die mittlere C_{max} zwischen 36 und 47 µg/ml, während die mittlere AUC_{last} zwischen 1 648 und 2 179 µg·h/ml lag. Es scheint keinen zeitlichen Einfluss auf die PK zu geben.

Populationsbasierte pharmakokinetische Modellierung zeigt, dass der *Steady State* sowohl bei EET-erfahrenen als auch bei EET-naiven Patienten unabhängig vom Dosierungsschema effektiv innerhalb des ersten Behandlungsmonats erreicht wird, mit einer vernachlässigbaren Akkumulation.

Pegunigalsidase alfa ist ein Protein und daher wird davon ausgegangen, dass es über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt wird. Es ist daher nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Pegunigalsidase alfa in klinisch signifikanter Weise beeinflusst. Das Molekulargewicht von Pegunigalsidase alfa liegt bei ca. 116 kDa, was dem Doppelten des Cut-off-Werts für die glomeruläre Filtration entspricht, so dass eine Filtration und/oder ein proteolytischer Abbau in den Nieren ausgeschlossen ist.

Das Populations-PK-Modell zeigte, dass über einen Zeitraum von 4 Wochen die AUC und C_{avg} unter 1 mg/kg alle zwei Wochen und unter 2 mg/kg alle vier Wochen ähnlich sein werden, während die C_{max} bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle vier Wochen doppelt so hoch sein wird, und C_{min} 0,4-fach niedriger ausfallen wird. Die PK/PD-Analyse ergab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Pegunigalsidase alfa und der Veränderung von Lyso-Gb3 gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten Behandlung oder der annualisierten Steigerung der eGFR. Obwohl die Daten die Quantifizierung einer Expositions-Wirkungs-Beziehung nicht stützen, wurde eine Überschneidung der medianen [Q1, Q3] Lyso-Gb3-Konzentrationen zu Studienbeginn, 24 Monate und 48 Monate nach der Umstellung von EET auf 2 mg/kg alle vier Wochen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung des kanzerogenen oder mutagenen Potenzials von Pegunigalsidase alfa durchgeführt.

In der 6-Monats-Studie zur chronischen Toxizität an Mäusen wurde eine Zunahme der Inzidenz und/oder des mittleren Schweregrades der multifokalen Nephropathie und der interstitiellen lymphozytären Infiltration in den Nieren sowie der hepatozytären Vakuolisierung und der Hepatozytennekrose in der Leber nur bei männlichen und weiblichen Tieren festgestellt, denen die hohe Dosis von 40 mg/kg/Injektion verabreicht wurde (das 3,2-Fache der Humanexposition, in Bezug auf die AUC, nach einer Dosis von 1 mg/kg); bei Affen wurde eine erhöhte Inzidenz von Kupffer-Zell-Hypertrophie in der Leber festgestellt (7,6-fach über der beim Menschen erreichten AUC nach einer Dosis von 1 mg/kg). Alle Befunde gingen während der Erholungsphase zurück.

In tierexperimentellen Studien wurde eine geringe systemische Exposition des Fötus (zwischen 0,005 und 0,025 % der systemischen Exposition der trächtigen Weibchen) und der gesäugten Jungtiere (maximal 0,014 % im Vergleich zur systemischen Exposition der Mutter) nach wiederholter Behandlung der trächtigen Weibchen oder Muttertiere mit Pegunigalsidase alfa nachgewiesen. Studien zur Fertilität und zur embryofötalen Entwicklungstoxizität ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Allerdings wurden keine Studien zur pränatalen und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Pegunigalsidase alfa durchgeführt, und die Risiken für Fötus und Jungtier während der späten Schwangerschaft und Laktation sind nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 72 Stunden sowohl bei 2 °C - 8 °C als auch bei unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 8 Stunden bei Lagerung unter 25 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche (15R Klarglas), verschlossen mit einem überzogenen Gummistopfen und versiegelt mit einer abnehmbaren Schutzkappe aus Aluminium.

2,5-ml-Durchstechflasche (6R Klarglas), verschlossen mit einem überzogenen Gummistopfen und versiegelt mit einer abnehmbaren Schutzkappe aus Aluminium.

Packungsgrößen zu 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pegunigalsidase alfa ist ausschließlich zur intravenösen Infusion bestimmt. Eine aseptische Technik ist zu verwenden.

Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Bei vermuteter Verunreinigung darf eine Durchstechflasche nicht verwendet werden. Schütteln oder Rühren dieses Arzneimittels sind zu vermeiden.

Bei der Zubereitung der Infusion dürfen keine Filternadeln verwendet werden.

Die Anzahl der Durchstechflaschen, die verdünnt werden müssen, sollte auf der Grundlage des individuellen Patientengewichts bestimmt werden. Die benötigten Durchstechflaschen sollten aus dem Kühlschrank entnommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen können (nach etwa 30 Minuten).

Verdünnung

1) Bestimmen Sie die Gesamtzahl der für die Infusion benötigten Durchstechflaschen.

Die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen richtet sich nach der Gesamtdosis, die für jeden einzelnen Patienten benötigt wird; die Ermittlung der Gesamtdosis basiert auf einer gewichtsabhängigen Dosierung.

Ein Beispiel für die Berechnung der Gesamtdosis bei einem 80 kg schweren Patienten, dem 1 mg/kg verschrieben wurde, lautet wie folgt:

- Patientengewicht (in kg) ÷ 2 = Dosisvolumen (in ml)
- Beispiel: 80-kg-Patient ÷ 2 = 40 ml (zu entnehmendes Volumen).
- In diesem Beispiel werden 4 Durchstechflaschen zu je 10 ml (oder 16 Durchstechflaschen zu je 2,5 ml) benötigt.

Ein Beispiel für die Berechnung der Gesamtdosis bei einem 80 kg schweren Patienten, dem 2 mg/kg verschrieben wurde, lautet wie folgt:

- Patientengewicht (in kg) = Dosisvolumen (in ml)
- Beispiel: 80-kg-Patient = 80 ml (zu entnehmendes Volumen).
- In diesem Beispiel werden 8 Durchstechflaschen zu je 10 ml (oder 32 Durchstechflaschen zu je 2,5 ml) benötigt.

2) Lassen Sie die benötigte Anzahl Durchstechflaschen vor der Verdünnung Raumtemperatur annehmen (ca. 30 Minuten).

Führen Sie eine Sichtprüfung der Durchstechflaschen durch. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Schutzkappe fehlt oder beschädigt ist. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.
Die Durchstechflaschen nicht schütteln oder rühren.

3) Entnehmen Sie dem Infusionsbeutel die gleiche Menge 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung wie in Schritt 1 berechnet und werfen Sie diese.

4) Entnehmen Sie das erforderliche Volumen der Pegunigalsidase-alfa-Lösung aus den Durchstechflaschen und verdünnen Sie sie mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung auf das in der nachfolgenden Tabelle 4 angegebene Gesamtvolumen, basierend auf dem Patientengewicht.

Tabelle 4: Mindest-Gesamtinfusionsvolumen für Patienten nach Körpergewicht

Patientengewicht	Mindest-Gesamtinfusionsvolumen
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Spritzen Sie die Pegunigalsidase-alfa-Lösung direkt in den Infusionsbeutel.

Die Lösung darf NICHT in den Luftraum innerhalb des Infusionsbeutels injiziert werden.

Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen, und vermeiden Sie starkes Schütteln und Rühren.

Die verdünnte Lösung sollte unter Verwendung eines 0,2-µm-Inlinefilters mit geringer Proteinbindung verabreicht werden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1724/001

EU/1/23/1724/002

EU/1/23/1724/003

EU/1/23/1724/004

EU/1/23/1724/005

EU/1/23/1724/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH

Ludwig-Erhard-Straße 34

20459 Hamburg

Telefon: 040 89724-0

Telefax: 040 89724-212

E-Mail: info.de@chiesi.com