▼ 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

Alhemo® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Alhemo® 60 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Alhemo® 150 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Alhemo® 300 mg/3 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alhemo® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein ml Lösung enthält 10 mg Concizumab*. Jeder Fertigpen enthält 15 mg Concizumab in 1,5 ml Lösung (10 mg/ml).

Alhemo® 60 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein ml Lösung enthält 40 mg Concizumab*. Jeder Fertigpen enthält 60 mg Concizumab in 1,5 ml Lösung (40 mg/ml).

Alhemo® 150 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein ml Lösung enthält 100 mg Concizumab*. Jeder Fertigpen enthält 150 mg Concizumab in 1,5 ml Lösung (100 mg/ml).

Alhemo® 300 mg/3 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein ml Lösung enthält 100 mg Concizumab*. Jeder Fertigpen enthält 300 mg Concizumab in 3 ml Lösung (100 mg/ml).

* Concizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist und durchscheinende bis weiße Proteinpartikel enthalten kann.

Isotonische Lösung mit einem pH-Wert von etwa 6. Die Osmolalität beträgt 316 – 387 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alhemo® wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit:

- Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern.
- schwere Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern.
- mittelschwere/schwere Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und/oder anderen Blutgerinnungsstörungen eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung soll im blutungsfreien Zustand begonnen werden.

Die Behandlung mit rFVIIa sollte mindestens 12 Stunden vor Beginn der Concizumab Therapie, die Behandlung mit aPCC *(activated Prothrombin Complex Concentrate)* mindestens 48 Stunden vorher abgesetzt werden. Die prophylaktische Anwendung von Faktor-VIII- (FVIII) und Faktor-IX- (FIX) Produkten sollte zwei Halbwertszeiten vor Beginn der Concizumab Prophylaxe beendet werden. Es liegen keine klinischen Studiendaten vor, die den Umstieg von Patienten von Nicht-Faktor-Therapien auf Concizumab unterstützen. Ein Auswaschintervall von ungefähr 5 Halbwertszeiten der vorherigen Therapie, basierend auf der in der jeweiligen SmPC angegebenen Halbwertszeit, kann vor Beginn der Concizumab Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Hämostatische Unterstützung mit Faktorprodukten oder Bypassing-Präparaten kann während des Wechsels von nicht-faktorbasierten Produkten erforderlich sein.

Das empfohlene Dosierungsschema ist

- Tag 1: eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg einmal.
- Tag 2 und bis zur individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten): einmal tägliche Dosis von 0,20 mg/kg.
- 4 Wochen nach Behandlungsbeginn: Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis. Die Messung muss mit einem validierten *In-vitro*-Diagnostikum durchgeführt werden.
- Wenn das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration verfügbar ist: Die individuelle Erhaltungsdosis wird einmalig basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration festgelegt, wie unten in Tabelle 1 angegeben.

Siehe Tabelle 1

Die Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis sollte so bald wie möglich erfolgen (sobald das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration vorliegt) und wird spätestens 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung empfohlen. Je nach Gesundheitszustand des Patienten können nach 8 Wochen mit der gleichen Erhaltungsdosis weitere Messungen der Concizumab-Plasmakonzentration vorgenommen werden. Dies sollte beispielsweise in Betracht gezogen werden, wenn bei einem Patienten die Blutungshäufigkeit steigt, sich das Körpergewicht stark verändert, der Patient Dosen vor der Einstellung der Erhaltungsdosis ausgelassen hat oder eine Begleiterkrankung hinzukommt, die zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos für Thromboembolien führen kann.

Da Concizumab nach Körpergewicht dosiert wird (mg/kg), ist es wichtig, die Dosis (mg) neu zu berechnen, wenn sich das Körpergewicht ändert.

Berechnung der Dosis
Die Dosis (in mg) wird wie folgt berechnet: Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (1; 0,15; 0,20 oder 0,25 mg/kg) = Gesamtmenge (mg) des zu verabreichenden Concizumab.

Die Dosis wird eingestellt in Schritten von

- 0,1 mg beim Fertigpen mit 15 mg/1,5 ml (blau),
- 0,4 mg beim Fertigpen mit 60 mg/1,5 ml (braun) und
- 1,0 mg bei den Fertigpens mit 150 mg/1,5 ml und 300 mg/3 ml (goldfarben).

Die berechnete Dosis wird auf die nächste injizierbare Dosis auf dem Pen gerundet. Der Arzt oder die Pflegefachperson sollte den Patienten bei der Rundung und Identifizierung der angemessenen Injektionsdosis auf dem Pen unterstützen. Idealerweise sollte den Patienten ein Pen verschrieben werden, der die erforderliche tägliche Erhaltungsdosis in einer Injektion abgeben kann. Die nächste injizierbare Dosis kann durch Drehen des Dosiseinstellrings auf dem Pen identifiziert oder wie folgt berechnet werden:

Die Gesamtdosis in mg durch die Dosis pro Schritt dividieren.
Auf die nächste ganze Zahl runden.
Mit der Dosis pro Schritt multiplizieren.

Beispiele:

Das Körpergewicht eines Patienten beträgt 42 kg, er verwendet eine Erhaltungsdosis von 0,15 mg/kg.

An Tag 1 wird eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg verwendet:

- 42 kg × 1 mg/kg = 42 mg Concizumab.

An Tag 2 und bis die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt ist, wird eine Dosis von 0,20 mg/kg verwendet:

- 42 kg × 0,20 mg/kg = 8,4 mg Concizumab.

Tabelle 1: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration

Concizumab-Plasmakonzentration	Einmal tägliche Dosis Alhemo®
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200 – 4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/ml	0,15 mg/kg

Erhaltungsdosis:
- 42 kg × 0,15 mg/kg = 6,3 mg Concizumab.

Ein Patient soll 6,3 mg Concizumab mit einem 60 mg/1,5 ml Fertigpen erhalten, um die längste Pen-Dauer (Tage) für das Körpergewicht dieses Patienten zu erreichen.

Zur Ermittlung der nächstgelegenen injizierbaren Dosis:
- 6,3 mg dividiert durch 0,4 mg/Schritt = 15,75 Schritte
- 15,75 Schritte werden auf 16 Schritte aufgerundet
- 16 multipliziert mit 0,4 mg/Schritt = 6,4 mg.

6,4 mg ist eine Dosis, die auf dem 60 mg/1,5 ml Fertigpen eingestellt werden kann, und ist die injizierbare Dosis, die 6,3 mg am nächsten kommt.

Das Körpergewicht eines Patienten beträgt 67 kg, er verwendet eine Erhaltungsdosis von 0,20 mg/kg.

An Tag 1 wird eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg verwendet:
- 67 kg × 1 mg/kg = 67 mg Concizumab.

An Tag 2 und bis die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt ist, wird eine Dosis von 0,20 mg/kg verwendet:
- 67 kg × 0,20 mg/kg = 13,4 mg Concizumab.

Erhaltungsdosis:
- 67 kg × 0,20 mg/kg = 13,4 mg Concizumab.

Der Patient soll 13,4 mg Concizumab mit einem 300 mg/3 ml Fertigpen erhalten, um die längste Pen-Dauer (Tage) für das Körpergewicht dieses Patienten zu erreichen.

Zur Ermittlung der nächstgelegenen injizierbaren Dosis:
- 13,4 mg dividiert durch 1,0 mg/Schritt = 13,4 Schritte
- 13,4 Schritte werden auf 13 Schritte abgerundet
- 13 multipliziert mit 1,0 mg/Schritt = 13,0 mg.

13,0 mg ist eine Dosis, die auf dem 300 mg/3 ml Fertigpen eingestellt werden kann, und ist die injizierbare Dosis, die 13,4 mg am nächsten kommt.

Wahl der Produktstärke und des Produktvolumens
Aufgrund der technischen Merkmale können die Alhemo® Fertigpens für die folgenden Körpergewichtsbereiche eingesetzt werden:

Siehe Tabellen

Falls aufgrund der Körpergewichtsbereiche mehr als ein Alhemo® Pen benötigt wird, sollte der Pen mit der höchsten Stärke des Produkts gewählt werden. Der Pen mit der höheren Stärke enthält mehr Dosen, die verabreicht werden können, wodurch der Pen mehrere Tage verwendet werden kann.

Dauer der Behandlung
Alhemo® ist für die Langzeitprophylaxe bestimmt.

Versäumte Dosis
Concizumab kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden.

Für Patienten mit einer täglichen Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht

Produktstärke	Körpergewicht	Dosisschritt	Maximale Dosis pro Injektion
15 mg/1,5 ml	5 – 53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	19 – 213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	47 kg und höher	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	73 kg und höher	1,0 mg	80 mg

Für Patienten mit einer täglichen Dosis von 0,20 mg/kg Körpergewicht

Produktstärke	Körpergewicht	Dosisschritt	Maximale Dosis pro Injektion
15 mg/1,5 ml	4 – 40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	14 – 160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	35 kg und höher	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	55 kg und höher	1,0 mg	80 mg

Für Patienten mit einer täglichen Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht

Produktstärke	Körpergewicht	Dosisschritt	Maximale Dosis pro Injektion
15 mg/1,5 ml	3 – 32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	11 – 128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	28 kg und höher	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	44 kg und höher	1,0 mg	80 mg

Es ist wichtig, dass sich jeder Patient an seine tägliche Dosierung hält. Die Adhärenz ist in den ersten 4 Wochen besonders wichtig, um sicherzustellen, dass basierend auf der Plasmakonzentration von Concizumab in Woche 4 eine korrekte Erhaltungsdosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2 unter Dosierung). Patienten, die während dieser Zeit Dosen versäumen, sollten die Behandlung so bald wie möglich mit der anfänglichen Tagesdosis von 0,2 mg/kg fortsetzen und ihren Arzt informieren.

Versäumte Dosen nach Festlegung der Erhaltungsdosis
Die folgenden Dosierungsrichtlinien sollten **NUR** angewendet werden, wenn ein Patient vergessen oder versäumt hat, sich seine einmal tägliche Erhaltungsdosis zu verabreichen.
- 1 versäumte tägliche Dosis: Der Patient sollte die tägliche Erhaltungsdosis ohne zusätzliche Dosis wieder aufnehmen.
- 2 bis 6 versäumte Tagesdosen in Folge: Der Patient sollte die Tagesdosis zweimal verabreichen (als zwei separate Injektionen, die jeweils einer Tagesdosis entsprechen) und dann ab dem nächsten Tag mit der täglichen Erhaltungsdosis fortfahren.
- 7 oder mehr versäumte Tagesdosen in Folge: Der Patient sollte sofort seinen Arzt kontaktieren. Der Patient muss möglicherweise eine neue Aufsättigungsdosis erhalten, bevor er seine tägliche Erhaltungsdosis am nächsten Tag nach sorgfältiger Abwägung des klinischen Bildes fortsetzen kann.

Im Zweifelsfall sollte sich der Patient an seinen Arzt wenden.

Umgang mit Durchbruchblutungen
Bei Durchbruchblutungen sollte keine Anpassung der Dosis von Alhemo® vorgenommen werden.

Die Ärzte sollten mit dem Patienten und/oder der Pflegeperson gegebenenfalls über die Dosis und das Dosierschema von Bypassing-Präparaten während der Prophylaxe mit Concizumab sprechen.

Die Behandlung mit FVIII, FIX oder Bypassing-Präparaten (z. B. rFVIIa oder aPCC) kann bei Durchbruchblutungen angewendet werden, wobei Dosis und Behandlungsdauer vom Ort und Schweregrad der Blutung abhängen.

Bei leichten und mittelschweren Blutungen, die eine zusätzliche Behandlung mit FVIII, FIX oder Bypassing-Präparaten erfordern (z. B. rFVIIa oder aPCC), werden die niedrigste zugelassene Dosis und das Dosisintervall gemäß der zugelassenen Fachinformation empfohlen. Außerdem wird für aPCC eine maximale Dosis von 100 E/kg Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei schweren Blutungen wird empfohlen, sich an das Dosierschema in der zugelassenen Fachinformation für das jeweilige Arzneimittel basierend auf der klinischen Beurteilung zu halten.

Vorgehensweise im perioperativen Kontext
Bei kleineren Operationen ist keine Dosisanpassung von Alhemo® erforderlich.

Vor größeren operativen Eingriffen ist ein in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrener Arzt hinzuzuziehen. Da nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Concizumab während größerer operativer Eingriffe vor-

liegen, wird im Allgemeinen empfohlen, die Behandlung mit Concizumab mindestens 4 Tage vor einer größeren Wahloperation auszusetzen. Die Concizumab Therapie kann 10 – 14 Tage nach der Operation mit der gleichen Erhaltungsdosis ohne neue Aufsättigungsdosis und unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes des Patienten wieder aufgenommen werden.
Die Kriterien für einen größeren operativen Eingriff sind jedes invasive operative Verfahren, das ≥ 3 Dosen einer Bypassing-Therapie erfordert und/oder bei dem einer oder mehrere der folgenden Eingriffe stattfinden:
- Eröffnung einer Körperhöhle
- Durchtrennung des Mesothels (z. B. Pleura, Peritoneum oder Dura mater)
- Eröffnung einer Faszienebene
- Entfernung eines Organs
- Operative Veränderung der normalen Anatomie.

Immuntoleranz-Induktion (ITI)
Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Verwendung von Concizumab bei Patienten, die eine fortlaufende ITI, eine Desensibilisierungsstrategie zur Eliminierung von Inhibitoren erhalten, sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die potenziellen Vorteile und Risiken sollten sorgfältig abgewogen werden, falls eine Fortführung oder Initiierung einer Concizumab Therapie während einer ITI in Betracht gezogen wird.

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 5.2.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alhemo® bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Alhemo® ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Concizumab wird in einem gebrauchsfertigen Fertigpen geliefert. Nadeln sind nicht enthalten, siehe Abschnitt 6.5.

Concizumab sollte täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt verabreicht werden, nicht zwingend jeden Tag zur selben Zeit.

Concizumab kann nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft und nach dem Lesen der Bedienungsanleitung vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson verabreicht werden.

Concizumab wird als subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel verabreicht, wobei die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt wird. Subkutane Injektionen sollten nicht an Stellen verabreicht werden, an denen die Haut schmerzempfindlich, gerötet oder hart ist oder an denen sich blaue Flecken, Muttermale oder Narben befinden.

Für jede Injektion sollte immer eine neue Nadel verwendet werden.

Jeder Alhemo® Fertigpen ist zur Verwendung durch einen einzigen Patienten bestimmt. Ein Alhemo® Fertigpen darf nicht von mehreren Patienten gemeinsam verwendet werden, auch wenn die Nadel gewechselt wird.

Eine umfassende Anleitung zur Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.6 und in der Gebrauchsinformation.

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Concizumab traten innerhalb der ersten Behandlungswochen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, einschließlich Krankenhausaufenthalten und endgültigem Abbruch der Therapie. Die Patienten sollten über die Anzeichen akuter Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden.

Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte der Patient angewiesen werden, die Anwendung von Alhemo® abzubrechen und den Arzt zu kontaktieren, der eine angemessene Behandlung sicherstellen sollte.

Immunogenität

Die Entwicklung von neutralisierenden Anti-Concizumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, hat nicht zu einem Wirksamkeitsverlust geführt (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit klinischen Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (z. B. Zunahme von Durchbruchblutungen) sollten jedoch untersucht werden, um die Ätiologie zu beurteilen, und andere therapeutische Optionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn der Verdacht auf neutralisierende Anti-Concizumab-Antikörper besteht.

Thromboembolische Ereignisse

Es wurden Fälle von nicht tödlichen arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen unter Concizumab in klinischen Studien berichtet. Diese Fälle traten bei Patienten mit multifaktoriellen Risikofaktoren einschließlich hochdosierter oder häufiger Anwendung von Therapien für Durchbruchblutungen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Concizumab behandelt werden, sollten über das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse informiert und überwacht werden. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse sollte Concizumab abgesetzt und weitere Untersuchungen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Es ist sorgfältig abzuwägen, ob der potenzielle Nutzen einer Concizumab Behandlung das potenzielle Risiko bei Patienten mit einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse überwiegt. Diese Abwägung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

In Fällen, bei denen der Gewebefaktor überexprimiert wird (z. B. fortgeschrittene atherosklerotische Erkrankung, Quetschverletzung, Krebs oder Septikämie), kann ein Risiko für thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung (*disseminated intravascular coagulation,* DIC) bestehen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Concizumab gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Auswirkungen von Concizumab auf Gerinnungstests

Die Therapie mit Concizumab führt nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der Standardwerte der Gerinnung einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (*activated Partial Thromboplastin Time,* aPTT) und Prothrombinzeit (*Prothrombin Time,* PT).

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält 0,25 mg Polysorbat 80 in jedem ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Es wurde eine Toxizitätsstudie zu Arzneimittelwechselwirkungen von rFVIIa an mit Concizumab behandelten Cynomolgus-Affen durchgeführt. Bei normal koagulierenden Affen wurden keine Anzeichen einer Thrombose oder andere unerwünschte Befunde beobachtet, wenn drei aufeinanderfolgende Dosen von bis zu 1 mg/kg rFVIIa zusätzlich zu Concizumab im Steady State hinzugefügt wurden, siehe Abschnitt 5.3.

In-vitro- und *Ex-vivo*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit rFVIIa, aPCC, rFVIII oder rFIX im Blut von Hämophilie-Patienten durchgeführt, die eine prophylaktische Behandlung mit Concizumab erhielten. Diese Studien deuteten nicht auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen hin.

Eine additive und manchmal synergistische Erhöhung des Thrombin-Peaks, wie im Thrombin-Generierungstest quantifiziert,

wurde im Plasma von Hämophilie-Patienten beobachtet, die eine prophylaktische Behandlung mit Concizumab erhielten und gleichzeitig rFVIII, rFIX oder Bypass-Mittel wie rFVIIa und aPCC erhielten. Abhängig von den Konzentrationen von Concizumab und den hämostatischen Mitteln reichte die Wirkung auf den Thrombin-Peak von additiv bei allen hämostatischen Mitteln bis hin zu einer zusätzlichen Erhöhung um 40 % bei rFVIIa, 33 % bei aPCC, 22 % bei rFVIII und weniger als 13 % bei rFIX.

Die Zugabe von Concizumab zu Plasma, das ein sequenzidentisches Analogon (SIA) von Emicizumab enthielt, führte zu einer 33 % synergistischen Wirkung, ohne die bekannte positive Wechselwirkung zwischen Emicizumab-SIA und aPCC oder die negative Wechselwirkung zwischen Emicizumab-SIA und rFVIII zu verstärken. Die Arzneimittelwechselwirkung zwischen Concizumab und rFVIIa hielt an, wenn sie mit Emicizumab-SIA kombiniert wurde.
Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die eine Concizumab Prophylaxe erhalten, siehe Abschnitt 4.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter, die Concizumab erhalten, müssen während der Behandlung mit Concizumab und bis 7 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Der Nutzen und die thromboembolischen Risiken der verwendeten Verhütungsmittel sollten vom behandelnden Arzt abgewogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Concizumab bei schwangeren Frauen vor. Mit Concizumab wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Concizumab bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Concizumab sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Concizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen abfallen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Concizumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Zur Fertilität liegen keine Daten beim Menschen vor. Daher ist die Wirkung von Concizumab auf die männliche und weibliche Fertilität unbekannt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Concizumab basiert auf Daten aus klinischen Studien. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Concizumab waren thromboembolische Ereignisse (0,9 %) und Überempfindlichkeit (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf Daten aus der Überwachung nach Markteinführung und gepoolten Daten aus den klinischen Studien NN7415-4159 (Phase Ib), NN7415-4310 (Phase II), NN7415-4255 (Phase II), NN7415-4311 (Phase III) und NN7415-4307 (Phase III), bei denen insgesamt 320 männliche Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper und Hämophilie B mit und ohne Hemmkörper mindestens eine Dosis Concizumab als Routineprophylaxe erhielten. Die Patienten waren in klinischen Studien für insgesamt 475 Expositionsjahre exponiert.

In der nachstehenden Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung) aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: 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); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in allen klinischen Studien mit Mehrfachdosen berichtet. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Erythem an der Injektionsstelle (5,9 %), blauer Fleck an der Injektionsstelle (4,4 %) und Hämatom an der Injektionsstelle (4,1 %). Die Mehrzahl wurde als leicht eingestuft.

Kinder und Jugendliche

78 der Studienteilnehmer waren Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre). Das Sicherheitsprofil war bei jugendlichen und erwachsenen Patienten vergleichbar und wie für die Altersgruppe zu erwarten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Concizumab bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Concizumab vor. Für Fälle mit bis zum 5-Fachen der vorgesehenen Dosis wurden keine klinischen Folgen berichtet. Eine versehentliche Überdosierung kann zu Hyperkoagulabilität führen und Patienten sollten sich zur Überwachung an ihren Arzt wenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX10.

Wirkmechanismus

Concizumab ist ein Anti-TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*)-Antikörper. TFPI ist ein Inhibitor von Faktor Xa (FXa). Die Bindung von Concizumab an TFPI verhindert die Hemmung von FXa durch TFPI. Die erhöhte FXa-Aktivität verlängert die Aktivierungsphase der Gerinnungskaskade und ermöglicht eine ausreichende Thrombinbildung für eine wirksame Hämostase. Concizumab wirkt unabhängig von FVIII und FIX.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den Studien NN7415-4311 und NN7415-4307 nahm der mittlere freie TFPI (nicht an Concizumab gebundener Plasma-TFPI) bei Patienten, die eine Concizumab Prophylaxe erhielten, innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der Concizumab-Aufsättigungsdosis um 87 % bzw. 86 % ab und blieb im Zeitverlauf stabil. Concizumab stellte die Fähigkeit zur Thrombinbildung wieder her, was sich in einem mittleren Thrombin-Peak im Bereich des normalen Plasmas zeigte, und 94 % der Patienten hatten Thrombin-Peaks im Bereich des normalen Plasmas (26 – 147 nM) beim 56-Wochen-Cut-off in

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Ereignisse	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Sehr häufig

beiden Studien. Vorübergehend mäßig erhöhte Thrombin-Peak-Spiegel wurden bei 37,6 % der Patienten in der Studie NN7415-4311 und bei 22.1 % der Patienten in der Studie NN7415-4307 festgestellt, ohne dass damit Sicherheitsbedenken verbunden waren.

In allen Mehrfachdosisstudien wurden erhöhte Spiegel von Fibrin-D-Dimer und Fragment 1,2 berichtet. Die Plasmakonzentration von Concizumab korreliert positiv mit Fibrin-D-Dimer und Prothrombinfragment 1,2, was auf eine hämostatische Wirkung von Concizumab hindeutet. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen bei Fibrinogen, Antithrombin und Thrombozyten beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hämophilie A und B mit Hemmkörpern (HAwI und HBwI) ab 12 Jahren (NN7415-4311)
Die Studie NN7415-4311 war eine multinationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Concizumab zur Prophylaxe von Blutungsepisoden bei 91 erwachsenen (58 HAwI und 33 HBwI) und 42 jugendlichen (22 HAwI und 20 HBwI) männlichen Patienten mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern.

Die Studie bestand aus 4 Armen, darunter zwei nichtrandomisierte Arme:
- Arm 1 und 2: 52 Patienten, die zuvor bei Bedarf behandelt wurden, wurden randomisiert und erhielten keine Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten; Arm 1) oder Concizumab Prophylaxe (Arm 2), mit ≥ 6 behandelten Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelten Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening, oder Patienten, die von NN7415-4322 transferiert wurden
- Arm 3 und 4: 81 zusätzliche Patienten (53 HAwI und 28 HBwI), die mit Concizumab Prophylaxe behandelt wurden

Es waren Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 25 kg mit angeborener Hämophilie A oder B jeglichen Schweregrads mit dokumentierter Hemmkörperanamnese (≥ 0,6 BE), denen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten verschrieben wurde oder die eine solche benötigten.
Die Patienten erhielten ein Dosisschema gemäß den Empfehlungen der Fachinformation.

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirkung einer Concizumab Prophylaxe mit keiner Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) zur Verringerung der Anzahl von Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern (siehe Tabelle 3). Unter Verwendung eines negativen Binomialmodells wurde das Verhältnis der annualisierten Blutungsraten (ABR) auf 0,14 ($p < 0,001$) geschätzt, was einer Reduktion der ABR um 86 % bei Patienten unter Concizumab Prophylaxe im Vergleich zu keiner Prophylaxe entspricht. Eine zusätzliche Analyse mit allen verfügbaren Informationen nach dem ITT-Prinzip zeigt ein geschätztes ABR-Verhältnis von 0,20 (95 %-KI [0,09; 0,45], $p < 0,001$).

Darüber hinaus wurde die Anzahl der Patienten mit null Blutungen berechnet.

Die medianen ABR und die Anzahl der Patienten ohne Blutungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Wirksamkeit wurde auch beurteilt, nachdem alle Patienten in Arm 2, 3 und 4 mindestens 56 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, und die Ergebnisse stimmten mit den in Tabelle 3 dargestellten Ergebnissen überein.

Siehe Tabelle 3

Haemophilie A und B (HA und HB) ab einem Alter von 12 Jahren (NN7415-4307)
Die Studie NN7415-4307 war eine multinationale, multizentrische, offene Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Concizumab zur prophylaktischen Behandlung von Blutungsepisoden bei 118 erwachsenen (67 HA und 51 HB) und 38 jugendlichen (23 HA und 15 HB) männlichen Patienten mit Hämophilie A oder B ohne Hemmkörper.

Die Studie umfasste vier Arme, darunter zwei nicht-randomisierte Arme:
- Arme 1 und 2: 63 Patienten (27 HA und 36 HB), die zuvor bedarfsorientiert behandelt wurden, wurden randomisiert entweder keiner Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit FVIII/FIX, Arm 1) oder einer Prophylaxe mit Concizumab (Arm 2) zugeordnet, wobei die Stratifikation nach Hämophilie-Typ (HA, HB) und der Blutungsrate in den letzten 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9) erfolgte.
- Arme 3 und 4: 93 zusätzliche Patienten (63 HA und 30 HB) wurden mit Concizumab prophylaktisch behandelt, davon:
  - 29 HA-Patienten und 22 HB-Patienten, die zuvor eine Prophylaxe mit Faktorprodukt in der Studie NN7415-4322 (nicht-interventionell, behandelt nach routinemäßiger klinischer Praxis) erhielten, wurden zum intraindividuellen Vergleich herangezogen.

Tabelle 3: Annualisierte Blutungsrate mit Concizumab Prophylaxe und ohne Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A mit Hemmkörpern und Hämophilie B mit Hemmkörpern ≥ 12 Jahre (NN7415-4311, Arm 1 und 2)

	HAwI und HBwI Concizumab Prophylaxe N = 33	HAwI und HBwI ohne Prophylaxe N = 19	ABR Verhältnis [95 % KI]
Behandelte spontane und traumatische Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	2,1 [1,32; 3,46]	14,8 [8,96; 24,35]	0,14 [0,07; 0,29]
Mediane (Min; Max) ABR	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen abgeschlossen haben (%)	17 (51,5 %)	1 (5,3 %)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen nicht abgeschlossen haben (%)	4 (12,1 %)	1 (5,3 %)	
Behandelte Gelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
Behandelte Zielgelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
Behandelte und unbehandelte Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

Anz.: Anzahl der; HAwI: Hämophilie A mit Hemmkörpern; HBwI: Hämophilie B mit Hemmkörpern; ABR: annualisierte Blutungsrate; Blutungsdefinitionen gemäß den Kriterien der World Federation of Haemophilia.
Die Wirksamkeit wurde bei Hämophilie-A- und -B-Patienten mit Hemmkörpern beurteilt, wenn alle Patienten in Arm 1 und 2 den Hauptteil der Studie (mindestens 24 bzw. mindestens 32 Wochen) abgeschlossen hatten, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden zwischen der Concizumab Prophylaxe (Arm 2) und keiner Prophylaxe (Arm 1) verglichen wurde.
Die geschätzten mittleren ABR und assoziierten ABR-Verhältnisse basieren auf einer negativen binomialen Regression, bei der die Anzahl der Blutungen des Patienten als Funktion des randomisierten Behandlungsschemas, der Art der Hämophilie (HAwI oder HBwI) und der Blutungshäufigkeit (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den 24 Wochen vor dem Screening) analysiert wird und der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset in das Modell einfließt. Die geschätzten mittleren ABR sind marginale Schätzungen auf der Grundlage der in der Studienpopulation vorhandenen Kovariatenverteilung. Das Modell basiert auf allen randomisierten Patienten und berücksichtigt die Anwendung einer Zusatztherapie. Das statistische Modell für die behandelten Zielgelenkblutungen ist nur auf Patienten zugeschnitten, die zu Beginn der Studie Zielgelenke hatten.

- 34 HA-Patienten und 8 HB-Patienten wurden einer Behandlung mit der Prophylaxe mit Concizumab zugeordnet.

Die Patienten waren ≥ 12 Jahre alt und wogen > 25 kg. Sie hatten eine angeborene schwere Hämophilie A (FVIII < 1 %) oder eine mittelschwere/schwere Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) und waren in den letzten 24 Wochen vor dem Screening entweder bereits mit einem Gerinnungsfaktor-haltigen Produkt behandelt worden oder benötigten eine solche Behandlung. Die Patienten erhielten ein Dosierungsschema entsprechend den SmPC-Empfehlungen.

Das Hauptziel der Studie war es, die Wirkung der Concizumab Prophylaxe im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit FVIII/FIX-Produkten) bei der Reduzierung der Anzahl von Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer/schwerer Hämophilie B zu vergleichen (siehe Tabelle 4 und 5). Die Wirksamkeit wurde separat bei HA- und HB-Patienten ohne Hemmkörper bewertet, nachdem alle Patienten in den Armen 1, 2 und 4 den Hauptteil der Studie abgeschlossen hatten (24 Wochen in Arm 1, mindestens 32 Wochen in den Armen 2 und 4).

Die Überlegenheit der Concizumab Prophylaxe gegenüber keiner Prophylaxe wurde bestätigt, als die Reduktion der Anzahl der Blutungsepisoden in den Armen 1 und 2 bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA oder HB verglichen wurde. Mithilfe eines negativen Binomialmodells wurde ein Verhältnis der annualisierten Blutungsraten (ABR) auf 0,14 ($p < 0,001$) für Patienten mit HA geschätzt, was einer Reduktion der ABR von 86 % für Patienten unter Concizumab Prophylaxe im Vergleich zu keiner Prophylaxe entspricht. Für Patienten mit HB wurde unter Verwendung desselben Modells ein Verhältnis von 0,21 ($p < 0,001$) geschätzt, was einer Reduktion der ABR von 79 % für Patienten unter Concizumab Prophylaxe im Vergleich zu keiner Prophylaxe entspricht.

Siehe Tabellen 4 und 5

Das sekundäre Ziel der Studie war es, die Wirkung der Concizumab Prophylaxe im Vergleich zur vorherigen prophylaktischen Behandlung der Patienten mit FVIII- und FIX-Produkten mit Standard- oder verlängerter Halbwertszeit bei der Verringerung der Anzahl an Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA oder HB ohne Hemmkörper zu vergleichen (siehe Tabelle 6 und 7). Das geschätzte Ratenverhältnis (95 % KI) für die ABR betrug 1,39 (0,73; 2,63) für HA und 1,75 (0,81; 3,78) für HB.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7 und Tabelle 7 auf Seite 8

Die Studie bewertete auch die Wirksamkeit der Concizumab Prophylaxe bei HA- und HB-Patienten ohne Hemmkörper bei der Reduzierung der Anzahl behandelter spontaner Blutungen, behandelter Gelenkblutungen, behandelter Zielgelenkblutungen und aller Blutungen (behandelt und unbehandelt). Die medianen ABR und die Anzahl der Patienten ohne Blutungen sind in Tabelle 4 und 5 (randomisierte Arme 1 und 2) und Tabelle 6

Tabelle 4 Annualisierte Blutungsrate mit Concizumab Prophylaxe und ohne Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre (NN7415-4307, Arm 1 und 2)

	HA Concizumab Prophylaxe N = 18	HA ohne Prophylaxe N = 9	ABR Verhältnis [95 % KI]
Behandelte spontane und traumatische Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	3,5 [2,18; 5,54]	24,5 [14,50; 41,48]	0,14 [0,07; 0,29]
Mediane (Min; Max) ABR	2,92 (0,0; 29,5)	19,57 (3,3; 71,7)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen abgeschlossen haben (%)	6 (33,3 %)	0 (0,0 %)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen nicht abgeschlossen haben (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Behandelte Gelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	2,8 [1,71; 4,56]	17,6 [10,19; 30,39]	0,16 [0,08; 0,33]
Behandelte Zielgelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	2,0 [1,19; 3,47]	8,8 [4,84; 15,91]	0,23 [0,11; 0,48]
Behandelte und unbehandelte Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	6,2 [4,03; 9,48]	26,8 [15,37; 46,72]	0,23 [0,11; 0,47]

Anz.: Anzahl der; HA – Hämophilie A; ABR: annualisierte Blutungsrate; Blutungsdefinitionen gemäß den Kriterien der World Federation of Haemophilia.
Die Wirksamkeit wurde bei Hämophilie-A-Patienten beurteilt, wenn alle Patienten in Arm 1 und 2 den Hauptteil der Studie (mindestens 24 bzw. mindestens 32 Wochen) abgeschlossen hatten, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden zwischen der Concizumab Prophylaxe (Arm 2) und keiner Prophylaxe (Arm 1) verglichen wurde.
Die geschätzten mittleren ABR und assoziierten ABR-Verhältnisse basieren auf einer negativen binomialen Regression, bei der die Anzahl der Blutungen des Patienten als Funktion des randomisierten Behandlungsschemas und der Blutungshäufigkeit (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den 24 Wochen vor dem Screening) analysiert wird und der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset in das Modell einfließt. Die geschätzten mittleren ABR sind marginale Schätzungen auf der Grundlage der in der Studienpopulation vorhandenen Kovariatenverteilung. Das Modell basiert auf allen randomisierten Patienten und berücksichtigt die Anwendung einer Zusatztherapie. Das statistische Modell für die behandelten Zielgelenkblutungen ist nur auf Patienten zugeschnitten, die zu Beginn der Studie Zielgelenke hatten.

Tabelle 5 Annualisierte Blutungsrate mit Concizumab Prophylaxe und ohne Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre (NN7415-4307, Arm 1 und 2)

	HB Concizumab Prophylaxe N = 24	HB ohne Prophylaxe N = 12	ABR Verhältnis [95 % KI]
Behandelte spontane und traumatische Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	3,2 [2,00; 5,22]	15,4 [8,55; 27,78]	0,21 [0,10; 0,45]
Mediane (Min; Max) ABR	1,62 (0,0; 11,9)	14,92 (0,0; 50,9)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen abgeschlossen haben (%)	10 (41,7 %)	1 (8,3 %)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen nicht abgeschlossen haben (%)	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	
Behandelte Gelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	2,7 [1,58; 4,72]	13,1 [6,63; 26,01]	0,21 [0,09; 0,50]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

und 7 (Intra-Patienten-Vergleich in Arm 4) dargestellt.

Die Wirksamkeit wurde auch beurteilt, nachdem alle Patienten in Arm 2, 3 und 4 mindestens 56 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, und die Ergebnisse stimmten mit den in Tabelle 4 und 5 dargestellten Ergebnissen überein.

Behandlung von Durchbruchblutungen in klinischen Studien

Während der Anwendung des Concizumab Dosierungsschemas und der Richtlinien für Durchbruchblutungen in Abschnitt 4.2 wurden Blutungen wirksam und sicher behandelt, ohne dass thromboembolische Ereignisse beobachtet wurden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung des Concizumab Dosierungsschemas für die Prophylaxe und der Therapie für Durchbruchblutungen wurden in der Studie NN7415-4311 und NN7415-4307 (≥ 56 Wochen für die Concizumab Behandlungsarme) bestätigt. Insgesamt wurden 408 Blutungen in NN7415-4311 mit rFVIIa (Mehrzahl) und FEIBA behandelt, während insgesamt 662 Blutungsepisoden in NN7415-4307 mit FVIII und FIX behandelt wurden.

Immunogenität

Während der Behandlungszeiträume in den Studien NN7415-4159 (11 Wochen), NN7415-4310 und NN7415-4255 (≥ 76 Wochen), NN7415-4311 (≥ 56 Wochen für die Concizumab Behandlungsarme) und NN7415-4307 (≥ 56 Wochen für die Concizumab Behandlungsarme) wurden 71 von 320 mit Concizumab behandelten Patienten (22,2 %) positiv auf Anti-Concizumab-Antikörper getestet, davon 18 Patienten (5,6 %) positiv auf *in-vitro*-neutralisierende Antikörper. Bei 2 (2,8 %) der 71 Patienten, die positiv auf Anti-Concizumab-Antikörper getestet wurden, traten die *in-vitro*-neutralisierenden Antikörper gleichzeitig mit der Wiederherstellung der freien TFPI-Spiegel auf. Bei den übrigen 69 Patienten (97,2 %) wurde keine klinisch signifikante Wirkung der Antikörper auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Concizumab festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Concizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung angeborener Hämophilie A mit oder ohne Hemmkörper und bei der Behandlung angeborener Hämophilie B mit oder ohne Hemmkörper gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien zeigten, dass die systemische Exposition gegenüber Concizumab, gemessen anhand von AUC *(area under the curve)* und C_{max}, mit steigender Dosis mehr als dosisproportional zunahm. Dieses nichtlineare pharmakokinetische Verhalten wird durch die zielvermittelte Arzneimittel-Disposition (*target-mediated drug disposition,* TMDD) verursacht, die auftritt, wenn Concizumab an in Endothelzellen ver-

Fortsetzung der Tabelle

	HB Concizumab Prophylaxe N = 24	HB ohne Prophylaxe N = 12	ABR Verhältnis [95 % KI]
Behandelte Zielgelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	1,9 [0,95; 3,67]	5,4 [2,22; 13,21]	0,34 [0,11; 1,06]
Behandelte und unbehandelte Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	4,2 [2,71; 6,37]	20,2 [11,90; 34,17]	0,21 [0,10; 0,41]

Anz.: Anzahl der; HB – Hämophilie B; ABR: annualisierte Blutungsrate; Blutungsdefinitionen gemäß den Kriterien der World Federation of Haemophilia.
Die Wirksamkeit wurde bei Hämophilie-B-Patienten beurteilt, wenn alle Patienten in Arm 1 und 2 den Hauptteil der Studie (mindestens 24 bzw. mindestens 32 Wochen) abgeschlossen hatten, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden zwischen der Concizumab Prophylaxe (Arm 2) und keiner Prophylaxe (Arm 1) verglichen wurde.
Die geschätzten mittleren ABR und assoziierten ABR-Verhältnisse basieren auf einer negativen binomialen Regression, bei der die Anzahl der Blutungen des Patienten als Funktion des randomisierten Behandlungsschemas und der Blutungshäufigkeit (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den 24 Wochen vor dem Screening) analysiert wird und der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset in das Modell einfließt. Die geschätzten mittleren ABR sind marginale Schätzungen auf der Grundlage der in der Studienpopulation vorhandenen Kovariatenverteilung. Das Modell basiert auf allen randomisierten Patienten und berücksichtigt die Anwendung einer Zusatztherapie. Das statistische Modell für die behandelten Zielgelenkblutungen ist nur auf Patienten zugeschnitten, die zu Beginn der Studie Zielgelenke hatten.

Tabelle 6 Intra-Patienten Vergleich der annualisierten Blutungsrate mit Concizumab Prophylaxe und vorherige FVIII Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre (NN7415-4307, Arm 4 und NN7415-4322)

	HA Concizumab Prophylaxe N = 29	HA vorherige FVIII Prophylaxe N = 29	ABR Verhältnis [95 % KI]
Behandelte spontane und traumatische Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	5,1 [2,71; 9,65]	3,7 [2,51; 5,42]	1,39 [0,73; 2,63]
Mediane (Min; Max) ABR	2,33 (0,0; 46,7)	2,17 (0,0; 13,5)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen abgeschlossen haben (%)	11 (37,9 %)	10 (34,5 %)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen nicht abgeschlossen haben (%)	0 (0,0 %)		
Behandelte Gelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	3,9 [1,35; 7,58]	2,6 [1,80; 3,72]	1,50 [0,69; 3,28]
Behandelte und unbehandelte Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	5,5 [3,13; 9,79]	3,9 [2,68; 5,57]	1,43 [0,80; 2,55]

Anz.: Anzahl der; HA – Hämophilie A; ABR: annualisierte Blutungsrate; Blutungsdefinitionen gemäß den Kriterien der World Federation of Haemophilia.
Die Wirksamkeit wurde bei Hämophilie-A-Patienten beurteilt, wenn alle Patienten in Arm 1 und 2 den Hauptteil der Studie (mindestens 24 bzw. mindestens 32 Wochen) abgeschlossen hatten, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden zwischen der Concizumab Prophylaxe (Arm 4) und vorherige Prophylaxe (NN7415-4322) verglichen wurde.
Die geschätzten mittleren ABR und assoziierten ABR-Verhältnisse basieren auf einer negativen binomialen Regression, bei der die Anzahl der Blutungen des Patienten als Funktion des randomisierten Behandlungsschemas und der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset in das Modell einfließt. Innerhalb des Modells wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, um wiederholte Messungen innerhalb des Patienten zu berücksichtigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95 %-KI des ABR-Verhältnisses unter 2,0 lag.

ankertes TFPI mit anschließender Elimination des Arzneimittel-Zielkomplexes bindet. Dies ist ein sättigbarer Prozess, und das Ausmaß der Elimination von Concizumab durch TMDD wird durch die Menge des in Endothelzellen verankerten TFPIs bestimmt. Dies führt zu einer schnellen Elimination/hohen Clearance bei niedrigen Concizumab-Konzentrationen (bei denen der nichtlineare Eliminationsweg vorherrscht) und einer langsameren Elimination/niedrigeren Clearance bei höheren Concizumab-Konzentrationen (bei denen der lineare Eliminationsweg vorherrscht).

Die Concizumab-Exposition war bei Hämophilie A und B mit oder ohne Hemmkörper vergleichbar.

Die geometrischen Mittel der Steady-State-Konzentrationen von Concizumab in Woche 24 sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Plasmakonzentrationen vor der Dosis (Talspiegel) blieben während der 56-wöchigen Behandlung stabil.

Siehe Tabelle 8

Resorption

Nach einer einmaligen subkutanen Verabreichung von 0,05 – 3 mg/kg Concizumab bei gesunden und bei Hämophilie-Patienten lag die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von Concizumab (t_{max}) im Bereich von 8 Stunden bis 99 Stunden (4,1 Tage).

Biotransformation

Concizumab ist ein Antikörper und wird wie andere große Proteine hauptsächlich durch lysosomale Proteolyse in Aminosäuren katabolisiert, die anschließend vom Körper ausgeschieden oder wiederverwendet werden. Es wird erwartet, dass Concizumab diesem katabolen Stoffwechselweg folgt, sowohl für den nichtlinearen Eliminationsweg über TMDD als auch für den linearen Eliminationsweg über die Fc-Rezeptorbindung, was bei Antikörpern häufig ist.

Elimination

Sowohl lineare als auch nichtlineare Wege tragen zur Elimination von Concizumab bei. Eine terminale Halbwertszeit bei gesunden und bei Hämophilie-Patienten, die eine einzelne subkutane Dosis von 0,25 bis 3 mg/kg erhielten, wurde im Bereich von 39 Stunden (1,6 Tage) bis 195 Stunden (8,1 Tage) gemessen. Im Steady State, in dem die lineare Elimination vorherrschend ist, kann die Gesamthalbwertszeit länger sein.

Besondere Patientengruppen

Alter

Das Alter hatte keine Auswirkung auf die Concizumab-Exposition bei Patienten mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper. Die Studienpopulation war im Alter von 12 bis 68 Jahren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Nierenfunktionsstörung vor. Von den 256 Patienten, die in der Studie NN7415-4311 und NN7415-4307 mit Concizumab behandelt wurden, hatten 19 Patienten zum Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis eine leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m²) und 1 Patient hatte eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m²). Es wurden keine Auswirkungen auf die Concizumab Exposition beobachtet. Es liegen keine Daten zur Anwendung bei schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Leberfunktionsstörung vor. Von den 256 Patienten, die in NN7415-4311 und NN7415-4307 mit Concizumab behandelt wurden, wiesen 9 Patienten zum Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis erhöhte Leberenzymwerte (ALT oder AST ≥ 1,5 × ONG) auf. Es wurden keine Auswirkungen auf die Concizumab-Exposition beobachtet.

Tabelle 7 Intra-Patienten Vergleich der annualisierten Blutungsrate mit Concizumab Prophylaxe und vorherige FIX Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre (NN7415-4307, Arm 4 und NN7415-4322)

	HB Concizumab Prophylaxe N = 22	HB vorherige FIX Prophylaxe N = 22	ABR Verhältnis [95 % KI]
Behandelte spontane und traumatische Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	5,4 [2,27; 12,91]	3,1 [2,07; 4,62]	1,75 [0,81; 3,78]
Mediane (Min; Max) ABR	1,44 (0,0; 50,6)	2,07 (0,0; 10,6)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen abgeschlossen haben (%)	9 (40,9 %)	7 (31,8 %)	
Anz. Patienten mit 0 Blutungen, die 24 Behandlungswochen nicht abgeschlossen haben (%)	1 (4,5 %)		
Behandelte Gelenkblutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	4,2 [1,94; 8,95]	2,6 [1,69; 4,13]	1,58 [0,80; 3,11]
Behandelte und unbehandelte Blutungen			
Geschätzte mittlere ABR [95 % KI]	6,4 [2,94; 13,68]	3,4 [2,22; 5,10]	1,89 [0,90; 3,95]

Anz.: Anzahl der; HB – Hämophilie B; ABR: annualisierte Blutungsrate; Blutungsdefinitionen gemäß den Kriterien der World Federation of Haemophilia.
Die Wirksamkeit wurde bei Hämophilie-B-Patienten beurteilt, wenn alle Patienten in Arm 1 und 2 den Hauptteil der Studie (mindestens 24 bzw. mindestens 32 Wochen) abgeschlossen hatten, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden zwischen der Concizumab Prophylaxe (Arm 4) und vorherige Prophylaxe (NN7415-4322) verglichen wurde.
Die geschätzten mittleren ABR und assoziierten ABR-Verhältnisse basieren auf einer negativen binomialen Regression, bei der die Anzahl der Blutungen des Patienten als Funktion des randomisierten Behandlungsschemas und der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset in das Modell einfließt. Innerhalb des Modells wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, um wiederholte Messungen innerhalb des Patienten zu berücksichtigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95 %-KI des ABR-Verhältnisses unter 2,0 lag.

Tabelle 8: Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Concizumab während des 24-stündigen Dosierungsintervalls in Woche 24

Parameter	HA N = 73*	HB N = 54*	HAwI N = 62*	HBwI N = 37*
$C_{max,ss}$ (ng/ml), geometrisches Mittel (CV%)	1028,7 (129 %)	721,8 (164 %)	1165,9 (147 %)	1168,9 (103 %)
$C_{Tal,ss}$ (ng/ml), geometrisches Mittel (CV%)	724,4 (153 %)	554,9 (216 %)	652,1 (256 %)	689,6 (172 %)
C_{max}/C_{Tal}-Verhältnis, Mittelwert (SD)	1,4 (0,4)	1,6 (0,6)	2,6 (6,6)	1,5 (0,5)

$C_{max,ss}$ = maximale Plasmakonzentration im Steady State.
$C_{Tal,ss}$ = Plasmakonzentration vor Dosisgabe (Talspiegel) im Steady State.
* bei Concizumab Dosierungsschema.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

In einer 52-wöchigen Toxikologiestudie an Cynomolgus-Affen wurde bei subkutanen Dosen von ≥ 1 mg/kg/Tag (entsprechend der 300-fachen Humanexposition basierend auf $AUC_{0-24\,h}$) eine pharmakologisch vermittelte Bildung von Thromben beobachtet.

Karzinogenität

Tierexperimentelle Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials von Concizumab oder Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Concizumab auf die Genotoxizität wurden nicht durchgeführt.

Fertilität

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an geschlechtsreifen männlichen und weiblichen Cynomolgus-Affen mit subkutanen Dosen von bis zu 9 mg/kg/Tag (entsprechend der 3 400-fachen Humanexposition basierend auf $AUC_{0-24\,h}$) hatte Concizumab keine Auswirkungen auf die Fertilität (Testikelgröße, Spermienfunktion oder Menstruationszyklusdauer) und verursachte keine Veränderungen der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane.

Teratogenität

Es liegen keine Daten zu möglichen Nebenwirkungen von Concizumab auf die embryofetale Entwicklung vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In einer 28-tägigen Arzneimittelwechselwirkungs-Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen mit einer täglichen Dosis von 1 mg/kg Concizumab zum Erreichen eines Steady State wurden den mit Concizumab behandelten Tieren drei aufeinanderfolgende intravenöse Dosen von bis zu 1 mg/kg rFVIIa in Abständen von 2 Stunden verabreicht. Bei einer Concizumab-Exposition, die dem 200-fachen der Humanexposition entspricht, wurden basierend auf der $AUC_{0-24\,h}$ keine unerwünschten Befunde beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Argininhydrochlorid
L-Histidin
Natriumchlorid
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Phenol
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) (E 507)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E 524)
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

Vor der ersten Anwendung

3 Jahre.

Nach der ersten Anwendung

Bis zu 4 Wochen bei einer Temperatur von bis zu 30 °C oder im Kühlschrank lagern.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde bei 30 °C oder Kühlschranktemperatur für 28 Tage nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht darf das Produkt nach erstmaligem Öffnen maximal 28 Tage bei 30 °C oder im Kühlschrank gelagert werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement im Kühlschrank fernhalten.

Nach der ersten Anwendung

Den Fertigpen mit aufgesetzter Kappe aufbewahren, um die Lösung vor Licht zu schützen.

Den Fertigpen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren. Dies gewährleistet eine genaue Dosierung und verhindert Kontamination, Infektion und Auslaufen.

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement im Kühlschrank fernhalten.

Alhemo® muss vor Hitze und Licht geschützt und darf nicht in direktem Sonnenlicht aufbewahrt werden.

Aufbewahrungsbedingen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alhemo® wird in einem tragbaren Einweg-Fertigpen mit Mehrfachdosen geliefert, der aus einer 1,5-ml- oder 3-ml-Glaspatrone besteht, die fest in einem Pen-Injektor aus Kunststoffkomponenten und Metallfedern installiert ist. Die Patrone ist unten mit einer Gummischeibe und oben mit einer laminierten Gummischeibe verschlossen, die mit einer Aluminiumkappe versiegelt ist. Die Gummischeiben bestehen nicht aus Naturkautschuklatex.

Der Fertigpen ist in einem Umkarton verpackt. Alhemo® ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich und der Injektionsknopf und der Patronenhalter auf dem Pen-Injektor sind entsprechend der Stärke farbkodiert:

- 15 mg/1,5 ml (blau): Einzelpackungen mit 1 Fertigpen und Bündelpackungen mit 5 (5 Packungen zu je 1) Fertigpens.
- 60 mg/1,5 ml (braun): Einzelpackungen mit 1 Fertigpen und Bündelpackungen mit 5 (5 Packungen zu je 1) Fertigpens.
- 150 mg/1,5 ml (goldfarben): Einzelpackungen mit 1 Fertigpen und Bündelpackungen mit 5 (5 Packungen zu je 1) Fertigpens.
- 300 mg/3 ml (goldfarben): Einzelpackungen mit 1 Fertigpen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Injektionsnadeln sind nicht enthalten. Alhemo® wurde für die Verwendung mit NovoFine® Plus oder NovoFine® Nadeln mit einer Stärke von 32 Gauge und einer Länge von 4 mm entwickelt. Wenn Nadeln verwendet werden, die länger als 4 mm sind, sollten Injektionstechniken verwendet werden, die das Risiko einer intramuskulären Injektion minimieren, z. B. Injektion in eine locker gehaltene Hautfalte.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für eine angenehmere Injektion lassen Sie das Arzneimittel Raumtemperatur annehmen, wenn es im Kühlschrank gelagert wurde. Verwenden Sie keine künstlichen Wärmequellen.

Überprüfen Sie die Lösung vor der Verwendung visuell. Im Sichtfenster ist Alhemo® eine klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit und praktisch frei von sichtbaren Partikeln. Durchscheinende bis weiße Proteinpartikel sind akzeptabel.

Nicht verwenden, wenn das Arzneimittel verfärbt ist.

Umfassende Anweisungen für die Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in der „Bedienungsanleitung“.

Jugendliche und schlanke Patienten sollten angewiesen werden, Injektionstechniken anzuwenden, die das Risiko einer intramuskulären Injektion minimieren, z. B. die Injektion in eine locker gehaltene Hautfalte.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/24/1881/001
EU/1/24/1881/002
EU/1/24/1881/003
EU/1/24/1881/004
EU/1/24/1881/005
EU/1/24/1881/006
EU/1/24/1881/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt