ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension
Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Respiratorischer Synzytial-Virus (RSV)-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)
Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine (recombinant, adjuvanted)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

RSVPreF3[1]-Antigen[2,3]	120 Mikrogramm

[1] rekombinantes, in der Präfusionskonformation stabilisiertes Respiratorisches Synzytial-Virus-Glykoprotein F = RSVPreF3
[2] RSVPreF3 hergestellt in immortalisierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie
[3] adjuvantiert mit $AS01_E$; dieses enthält:

Pflanzenextrakt aus *Quillaja saponaria* Molina, Fraktion 21 (QS-21)	25 Mikrogramm
3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus *Salmonella minnesota*	25 Mikrogramm

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension enthält 0,18 Milligramm Polysorbat 80 (E 433) pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze enthält 0,20 Milligramm Polysorbat 80 (E 433) pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Das Pulver ist weiß.
Die Suspension ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arexvy ist indiziert für die aktive Immunisierung zur Prävention von durch das Respiratorische Synzytial-Virus verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege (*lower respiratory tract disease*, LRTD) von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter.

Die Anwendung von Arexvy sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Arexvy wird als Einzeldosis zu 0,5 ml verabreicht.

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einer weiteren Dosis ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arexvy bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Arexvy ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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.

Vor der Impfung

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes sollten stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Die Impfung sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Die Impfung sollte nicht wegen eines leichten Infekts, wie z.B. einer Erkältung, zurückgestellt werden.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen, können im Zusammenhang mit dem Impfvorgang selbst auftreten. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch eine Ohnmacht zu verhindern.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Impfstoff darf nicht intravasal oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Arexvy vor.

Wie auch andere intramuskuläre Injektionen ist Arexvy bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Anwendung systemischer immunsuppressiver Arzneimittel und Immundefizienz

Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder Patienten mit geschwächtem Immunsystem wird möglicherweise eine verringerte Immunantwort auf Arexvy erzielt (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension enthält 0,18 Milligramm Polysorbat 80 pro Dosis.

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze enthält 0,20 Milligramm Polysorbat 80 pro Dosis.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Arexvy kann gleichzeitig mit einem COVID-19-mRNA-Impfstoff, Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert) oder inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoff (standarddosiert nicht-adjuvantiert, hochdosiert nicht-adjuvantiert oder standarddosiert adjuvantiert) verabreicht werden.

Wenn Arexvy gleichzeitig mit einem anderen injizierbaren Impfstoff verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arexvy mit anderen als den oben aufgeführten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Arexvy bei Schwangeren vor. Nach der Verabreichung eines nicht-adjuvantierten RSVPreF3-Kandidatimpfstoffes an 3 557 schwangere Frauen in einer einzigen klinischen Studie wurde eine Zunahme der Frühgeburten im Vergleich zu Placebo beobachtet. Derzeit können keine Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von nicht-adjuvantiertem RSVPreF3 und Frühgeburten gezogen werden. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit Arexvy oder mit einem nicht-adjuvantierten RSVPreF3-Kandidatimpfstoff ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Verabreichung von Arexvy während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Bisher liegen keine Daten darüber vor, ob Arexvy beim Menschen in die Muttermilch oder beim Tier in die Milch übergeht. Die Verabreichung von Arexvy bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Auswirkung von Arexvy auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien mit Arexvy oder mit einem nicht-adjuvantierten RSVPreF3-Kandidatimpfstoff ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Arexvy auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Arexvy hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen (z. B. Ermüdung/Fatigue) können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In einer placebokontrollierten Phase III-Studie (RSV OA=ADJ-006) erhielten die Teilnehmenden im Alter von 60 Jahren und älter entweder eine Dosis Arexvy (N = 12 469) oder Placebo (N = 12 503). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug ca. 12 Monate. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung/Fatigue (34 %), Myalgie (29 %), Kopfschmerzen (28 %) und Arthralgie (18 %).

In einer placebokontrollierten Phase III-Studie (RSV OA=ADJ-018) mit Teilnehmenden im Alter von 50 bis 59 Jahren (N = 769) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (76 %), Ermüdung/Fatigue (40 %), Myalgie (36 %), Kopfschmerzen (32 %) und Arthralgie (23 %).

In einer offenen Phase III-Studie (RSV OA=ADJ-025) mit Teilnehmenden im Alter von 18 bis 49 Jahren (N = 1 029) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (76 %), Ermüdung/Fatigue (60 %), Myalgie (60 %), Kopfschmerzen (44 %) und Arthralgie (28 %).

In allen drei Studien waren diese Nebenwirkungen in der Regel von leichtem bis moderatem Schweregrad und gingen innerhalb weniger Tage nach der Impfung vollständig zurück.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das in Tabelle 1 dargestellte Nebenwirkungsprofil basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten aus klinischen Phase III-Studien (RSV OA=ADJ-006, -018 und -025), die in Europa, Nordamerika, Asien und in der südlichen Hemisphäre mit Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter durchgeführt wurden, sowie auf Erfahrungen nach der Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

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)

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (wie z. B. Ausschlag)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Sehr selten	Guillain-Barré-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit, Abdominalschmerz, Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung/Fatigue
	Häufig	Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Jucken an der Injektionsstelle
		Schmerz, Unwohlsein
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle[1]

[1]Nebenwirkung aus Spontanberichten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie nach der Markteinführung bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter wurde während der 42 Tage nach der Impfung mit Arexvy ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom beobachtet (geschätzte 7 zusätzliche Fälle pro eine Million verabreichter Dosen).

Besondere Patientengruppen

Immungeschwächte Personen

Bei erwachsenen Empfängern einer soliden Organtransplantation (SOT) (Niere oder Lunge), die entweder eine oder zwei Dosen Arexvy erhielten (RSV OA=ADJ-023; siehe Abschnitt 5.1), entsprachen die beobachteten Nebenwirkungen denen, die bei nicht immungeschwächten Erwachsenen beobachtet wurden, die eine Dosis Arexvy erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX05

Wirkmechanismus

Arexvy wurde durch die Kombination des RSV-spezifischen Antigens (F-Protein in Präfusionskonformation) mit einem Adjuvanssystem ($AS01_E$) entwickelt, um die antigenspezifische zelluläre Immunantwort und die neutralisierende Antikörperantwort bei Personen mit bereits bestehender Immunität gegen RSV zu verstärken. Das Adjuvans $AS01_E$ erleichtert die Rekrutierung und Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen, welche aus dem Impfstoff stammende Antigene in die drainierenden Lymphknoten transportieren, was wiederum zur Bildung von RSVPreF3-spezifischen CD4-positiven T-Zellen führt.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit gegen RSV-assoziierte LRTD bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter wurde über bis zu 3 RSV-Saisons in einer randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Phase III-Studie (RSV OA=ADJ-006) bewertet, die in 17 Ländern der nördlichen und südlichen Hemisphäre durchgeführt wurde.

Die primäre Population für die Analyse der Wirksamkeit (bezeichnet als *modified Exposed Set*) umfasste Erwachsene im Alter von 60 Jahren und älter, die 1 Dosis Arexvy oder Placebo erhielten und keine bestätigte RSV-assoziierte akute Atemwegserkrankung (*acute respiratory illness*, ARI) vor Tag 15 nach der Impfung berichteten.

Insgesamt wurden 24 960 Teilnehmende zu gleichen Teilen randomisiert und erhielten während der ersten Saison entweder 1 Dosis Arexvy (N = 12 466) oder Placebo (N = 12 494). Vor der zweiten Saison wurden die Teilnehmenden, die während der ersten Saison Arexvy erhalten hatten, erneut randomisiert und erhielten entweder Placebo (N = 4 991) oder eine zweite Dosis Arexvy (N = 4 966). Teilnehmende, die vor der ersten Saison ein Placebo erhalten hatten, erhielten vor der zweiten Saison eine zweite Dosis Placebo. Die Teilnehmenden wurden bis zum Ende der dritten RSV-Saison nachbeobachtet (mediane Nachbeobachtungszeit 30,6 Monate).

Das mediane Alter der Teilnehmenden betrug 69 Jahre (Bereich: 59 bis 102 Jahre), mit ca. 74 % im Alter von über 65 Jahren, ca. 44 % im Alter von über 70 Jahren und ca. 8 % im Alter von über 80 Jahren. Rund 52 % der Teilnehmenden waren weiblich.

Zu Studienbeginn wiesen 39,3 % der Teilnehmenden mindestens eine Komorbidität von Bedeutung auf; 19,7 % der Teilnehmenden hatten eine kardiorespiratorische Grunderkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), Asthma, andere chronische Atemwegs-/Lungenerkrankungen oder chronische Herzinsuffizienz) und 25,8 % der Teilnehmenden hatten endokrin-metabolisch bedingte Erkrankungen (Diabetes, fortgeschrittene Leber- oder Nierenerkrankung).

Bestätigte Fälle von RSV wurden mittels Nasopharyngealabstrich und anschließender quantitativer Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) nachgewiesen.

LRTD wurde gemäß folgenden Kriterien definiert: Die Teilnehmenden mussten mindestens 2 die unteren Atemwege betreffende Symptome/Anzeichen über mindestens 24 Stunden aufweisen, einschließlich mindestens 1 die unteren Atemwege betreffenden Anzeichen, oder die Teilnehmenden mussten mindestens 3 die unteren Atemwege betreffende Symptome über mindestens 24 Stunden aufweisen. Die unteren Atemwege betreffende Symptome umfassten: neu aufgetretener oder verschlechterter Husten mit Auswurf, neu aufgetretener oder verschlechterter Husten, neu aufgetretene oder verschlechterte Dyspnoe (Kurzatmigkeit). Die unteren Atemwege betreffende Anzeichen umfassten: neu aufgetretenes oder verschlechtertes Giemen, Lungenrasseln/Rasselgeräusche, Atemfrequenz ≥ 20 Atemzüge/Min., niedrige oder verminderte Sauerstoffsättigung (O_2-Sättigung < 95 % oder ≤ 90 % bei einem Ausgangswert von < 95 %) oder Notwendigkeit von Sauerstoff-Supplementierung.

Wirksamkeit gegen RSV-assoziierte LRTD während der ersten RSV-Saison (konfirmatorische Analyse)

Das primäre Ziel war der Nachweis der Wirksamkeit zur Prävention einer ersten Episode von bestätigter RSV-A- und/oder RSV-B-assoziierter LRTD während der ersten RSV-Saison.

Die Impfstoffwirksamkeit insgesamt und nach Subgruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die Wirksamkeit zur Prävention einer erstmalig auftretenden RSV-assoziierten LRTD ab 15 Tagen nach der Impfung betrug bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter im Vergleich zu Placebo 82,6 % (96,95 % Konfidenzintervall von 57,9 % bis 94,1 %). Die Impfstoffwirksamkeit gegen RSV-LRTD wurde über eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 6,7 Monaten überwacht. Die Impfstoffwirksamkeit gegen RSV-A-assoziierte LRTD betrug 84,6 % (95 % KI [32,1; 98,3]) und gegen RSV-B-assoziierte LRTD 80,9 % (95 % KI [49,4; 94,3]).

Tabelle 2: Wirksamkeitsanalyse während der ersten RSV-Saison (konfirmatorische Analyse): Erstmalig auftretende RSV-assoziierte LRTD insgesamt und nach Alters- und Komorbiditätssubgruppen (*modified Exposed Set*)

Subgruppe	Arexvy			Placebo			% Wirksamkeit (KI)[a]
	N	n	Inzidenzrate pro 1 000 Personenjahre	N	n	Inzidenzrate pro 1 000 Personenjahre	
Insgesamt (≥ 60 Jahre)[b]	12 466	7	1,0	12 494	40	5,8	82,6 (57,9; 94,1)
60-69 Jahre	6 963	4	1,0	6 979	21	5,5	81,0 (43,6; 95,3)
70-79 Jahre	4 487	1	0,4	4 487	16	6,5	93,8 (60,2; 99,9)
Teilnehmende mit mindestens einer Komorbidität von Bedeutung	4 937	1	0,4	4 861	18	6,6	94,6 (65,9; 99,9)

[a] KI = Konfidenzintervall (96,95 % für die Gesamtanalyse (≥ 60 Jahre) und 95 % für alle Subgruppenanalysen).
Das zweiseitige exakte KI für die Impfstoffwirksamkeit wurde auf der Grundlage der Poisson-Methode abgeleitet und an Altersgruppen und Regionen angepasst.

[b] Konfirmatorisches Ziel mit vorab spezifiziertem Erfolgskriterium von einer Untergrenze

Subgruppe	Arexvy			Placebo			% Wirksamkeit (KI)[a]
	N	n	Inzidenzrate pro 1 000 Personenjahre	N	n	Inzidenzrate pro 1 000 Personenjahre	

des zweiseitigen KI für die Wirksamkeit des Impfstoffes von über 20 %.
N = Anzahl der in jeder Gruppe eingeschlossenen Teilnehmenden
n = Anzahl der Teilnehmenden, bei denen eine erstmalige bestätigte RSV-assoziierten LRTD ab Tag 15 nach der Impfung auftrat

Die Impfstoffwirksamkeit in der Subgruppe der Teilnehmenden im Alter von 80 Jahren und älter (1 016 in der Arexvy-Gruppe gegenüber 1 028 in der Placebo-Gruppe) kann aufgrund der geringen Gesamtzahl der aufgetretenen Fälle (5 Fälle) nicht zuverlässig geschätzt werden.

Von 18 RSV-assoziierten LRTD-Fällen mit mindestens 2 Anzeichen der unteren Atemwege oder Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten traten in der Placebo-Gruppe 4 Fälle von schwerer RSV-assoziierter LRTD auf, die Sauerstoff-Supplementierung benötigten, in der Arexvy-Gruppe dagegen keiner.

Wirksamkeit gegen RSV-assoziierte LRTD über 2 RSV-Saisons und über 3 RSV-Saisons

Teilnehmende im Alter von 60 Jahren und älter, die 1 Dosis Arexvy oder Placebo erhielten (RSV OA=ADJ-006), wurden über 3 RSV-Saisons beobachtet (bis zum Ende der zweiten und dritten Saison in der nördlichen Hemisphäre) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,8 Monaten über 2 RSV-Saisons und 30,6 Monaten über 3 RSV-Saisons. Die Impfstoffwirksamkeit gegen RSV-assoziierte LRTD betrug über 2 RSV-Saisons 67,2 % (97,5 % KI [48,2; 80,0]) und über 3 RSV-Saisons 62,9 % (97,5 % KI [46,7; 74,8]).

Die Impfstoffwirksamkeit gegen RSV-A-assoziierte LRTD und RSV-B-assoziierte LRTD über 3 RSV-Saisons betrug 69,8 % (97,5 % KI [42,2; 85,7]) bzw. 58,6 % (97,5 % KI [35,9; 74,1]).

In der Subgruppe der Teilnehmenden mit mindestens einer Komorbidität von Bedeutung war die Impfstoffwirksamkeit gegen RSV-assoziierte LRTD ähnlich.

Eine zweite Impfstoffdosis, die 12 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wurde, brachte keinen zusätzlichen Nutzen in Bezug auf die Wirksamkeit.

Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren

Die Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf Arexvy bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter, bei denen die Wirksamkeit gegen RSV-assoziierte LRTD nachgewiesen wurde, wurde in zwei Studien untersucht. Die erste war eine beobachterverblindete, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie (RSV AO=ADJ-018) und die zweite war eine war eine offene Phase III-Studie (RSV OA=ADJ-025).

In der ersten Studie (RSV AO=ADJ-018) bestand Kohorte 1 aus Teilnehmenden im Alter von 50 bis 59 Jahren, die entsprechend ihrer Krankengeschichte in zwei Subkohorten (Adults-AIR und Adults-non-AIR) eingeteilt wurden. Die Subkohorte Adults-AIR (*adults at increased risk*) bestand aus Teilnehmenden mit vorab definierten, stabilen, chronischen Erkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko für eine RSV-Erkrankung führen, wie z. B. chronische Lungenerkrankung, chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes, chronische Nieren- oder Lebererkrankung (Arexvy, N = 386; Placebo, N = 191). Die Subkohorte Adults-non-AIR bestand aus Teilnehmenden ohne vordefinierte, stabile, chronische Erkrankungen (Arexvy, N = 383; Placebo, N = 192). Kohorte 2 (OA; *older adults*) bestand aus Teilnehmenden im Alter von 60 Jahren und älter (Arexvy, N = 381) (Tabelle 3).

Die zweite Studie (RSV OA=ADJ-025) umfasste Teilnehmende im Alter von 18 bis 49 Jahren mit vorab definierten, stabilen, chronischen Erkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko für eine RSV-Erkrankung führen, wie z. B. chronische Lungenerkrankung, chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes, chronische Nieren- oder Lebererkrankung oder neurologische bzw. neuromuskuläre Erkrankung (Gesamt N = 1 029; davon 426 Teil der Immunogenitäts-Untergruppe) sowie Teilnehmende im Alter von 60 Jahren und älter (N = 429). Alle Studienteilnehmenden erhielten eine Dosis Arexvy (Tabelle 4).

Die primären Immunogenitätsziele bestanden darin, die Nichtunterlegenheit der humoralen Immunantwort (in Bezug auf RSV-A- und RSV-B-neutralisierende Titer) nach der Verabreichung von Arexvy einen Monat nach der Impfung bei Teilnehmenden im Alter von 50 bis 59 Jahren mit oder ohne vordefinierten, stabilen, chronischen Erkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko einer RSV-Erkrankung führen, sowie bei Teilnehmenden im Alter von 18 bis 49 Jahren mit vorab vordefinierten, stabilen, chronischen Erkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko einer RSV-Erkrankung führen, im Vergleich zu Teilnehmenden im Alter von 60 Jahren und älter nachzuweisen.

Die Nichunterlegenheitskriterien der Immunantworten für die RSV-A- und RSV-B-neutralisierenden Titer wurden in beiden Altersgruppen erfüllt. Die Wirksamkeit von Arexvy bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren kann aus der nachgewiesenen Wirksamkeit des Impfstoffs bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter abgeleitet werden.

Tabelle 3: Zusammenfassung der angepassten GMT- und SRR-Werte und angepassten GMT-Verhältnisse und SRR-Unterschiede in Bezug auf RSV-A- und RSV-B-neutralisierende Titer (ED60) bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter (OA) im Vergleich zu Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren mit (Adults-AIR) oder ohne (Adults-non-AIR) vorab definierten, stabilen, chronischen Erkrankungen[a], die zu einem erhöhten Risiko für eine RSV-Erkrankung führen – *Per Protocol Set*

RSV-A-neutralisierende Titer (ED60)				
	Angepasster GMT (95 % KI)	**Angepasstes GMT-Verhältnis (95 % KI)[b]**	**SRR (%) (95 % KI)**	**SRR-Unterschied (95 % KI)[c]**
OA (≥ 60 Jahre)	7 440,1 (6 768,4; 8 178,5)	0,83 (0,73; 0,95)	80,4 (75,8; 84,5)	-6,5 (-12,1; -0,9)
Adults-AIR (50-59 Jahre)	8 922,7 (8 118,2; 9 806,9)		86,9 (82,8; 90,3)	
OA (≥ 60 Jahre)	7 492,6 (6 819,1; 8 232,7)	0,95 (0,83; 1,09)	80,4 (75,8; 84,5)	-2,4 (-8,3; 3,5)
Adults-non-AIR (50-59 Jahre)	7 893,5 (7 167,5; 8 692,9)		82,8 (78,3; 86,8)	

RSV-B-neutralisierende Titer (ED60)				
	Angepasster GMT (95 % KI)	**Angepasstes GMT-Verhältnis[b]**	**SRR (95 % KI)**	**SRR-Unterschied[c]**
OA (≥ 60 Jahre)	8 062,8 (7 395,9; 8 789,9)	0,80 (95 % KI [0,71; 0,91])	74,5 (69,5; 79,0)	-7,2 (95 % KI [-13,3; -0,9])
Adults-AIR (50-59 Jahre)	10 054,7 (9 225,4; 10 958,7)		81,6 (77,1; 85,6)	
OA (≥ 60 Jahre)	8 058,2 (7 373,1; 8 807,0)	0,89 (97,5 % KI [0,77; 1,03])	74,5 (69,5; 79,0)	-3,7 (97,5 % KI [-11,1; 3,7])
Adults-non-AIR (50-59 Jahre)	9 009,5 (8 226,8; 9 866,6)		78,2 (73,3; 82,6)	

[a] Vorab definierte, stabile, chronische Erkrankungen wie chronische Lungenerkrankung, chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes, chronische Nieren- oder Lebererkrankung.

[b,c] Die vorab festgelegten Kriterien für die Nichtunterlegenheit der Immunantworten wurden definiert als die 2-seitigen 95 %- oder 97,5 %-KI-Obergrenzen der angepassten GMT-Verhältnisse (OA über Adults-AIR oder Adults-non-AIR) ≤ 1,5 und die Obergrenzen des 2-seitigen 95 %- oder 97,5 %-KI der SRR-Differenz (OA minus Adults-AIR oder Adults-non-AIR) ≤ 10 % bei Teilnehmenden im Alter von 60 Jahren und älter (OA) im Vergleich zu Teilnehmenden im Alter von 50 bis 59 Jahren mit (Adults-AIR) oder ohne (Adults-non-AIR) vorab definierten, stabilen, chronischen Erkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko für eine RSV-Erkrankung führen.

ED60 = *estimated dilution 60*; KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer Mittelwert des Titers; SRR = Seroresponse-Rate

Tabelle 4: Zusammenfassung der angepassten GMT- und SRR-Werte und angepassten GMT-Verhältnisse und SRR-Unterschiede in Bezug auf RSV-A- und RSV-B-neutralisierende Titer (ED60) bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter (OA) im Vergleich zu Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit vorab definierten, stabilen, chronischen Erkrankungen[a], die zu einem erhöhten Risiko für eine RSV-Erkrankung führen (Adults-AIR) – *Per Protocol Set*

RSV-A-neutralisierende Titer (ED60)				
	Angepasster GMT (95 % KI)	**Angepasstes GMT-Verhältnis (95 % KI)[b]**	**SRR (%) (95 % KI)**	**SRR-Unterschied (95 % KI)[c]**
OA (≥ 60 Jahre)	8 591,5 (7 902,7; 9 340,3)	0,72 (0,64; 0,81)	77,7 (73,4; 81,6)	-9,4 (-14,6; -4,1)

Adults-AIR **(18-49 Jahre)**	11 914.6 (10 933,2; 12 984,2)		87,1 (83,3; 90,2)	
RSV-B-neutralisierende Titer (ED60)				
	Angepasster GMT (95 % KI)	**Angepasstes GMT-Verhältnis (95 % KI)[b]**	**SRR (95 % KI)**	**SRR-Unterschied (95 % KI)[c]**
OA **(≥ 60 Jahre)**	9 087,6 (8 372,1; 9 864,2)	0,73 (0,65; 0,82)	77,2 (72,9; 81,2)	-10,1 (-15,3; -4,8)
Adults-AIR **(18-49 Jahre)**	12 503,4 (11 490,5; 13 605,4)		87,3 (83,6; 90,4)	

[a] Vorab definierte, stabile, chronische Erkrankungen wie chronische Lungenerkrankung, chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes, chronische Nieren- oder Lebererkrankung oder neurologische bzw. neuromuskuläre Erkrankung.

[b,c] Die vorab festgelegten Kriterien für die Nichtunterlegenheit der Immunantworten wurden definiert als die 2-seitigen 95 %-KI-Obergrenzen der angepassten GMT-Verhältnisse (OA über Adults-AIR) ≤ 1,5 und die Obergrenzen des 2-seitigen 95 %-KI der SRR-Differenz (OA minus Adults-AIR) ≤ 10 % bei Teilnehmenden im Alter von 60 Jahren und älter (OA) im Vergleich zu Teilnehmenden im Alter von 18 bis 49 Jahren mit vorab definierten, stabilen, chronischen Erkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko für eine RSV-Erkrankung führen (Adults-AIR).

ED60 = *estimated dilution 60*; KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer Mittelwert des Titers; SRR = Seroresponse-Rate

Immunogenität bei besonderen Patientengruppen

Immungeschwächte Personen

In einer offenen, randomisierten, kontrollierten Phase IIb-Studie wurde die Immunantwort bei SOT-Empfängern (Nieren- oder Lungentransplantation) im Alter von 18 Jahren und älter (N = 261), die entweder eine Dosis (131 Teilnehmende) oder zwei Dosen (130 Teilnehmende) Arexvy im Abstand von 30 bis 60 Tagen erhielten, mit der Immunantwort bei nicht immungeschwächten Teilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (N = 125), die eine Dosis Arexvy erhielten, verglichen (RSV OA=ADJ-023). Alle SOT-Empfänger erhielten eine Erhaltungstherapie mit Immunsuppressiva zur Verhinderung einer Allotransplantatabstoßung.

Bei SOT-Empfängern erhöhte eine Dosis Arexvy die RSV-A- und RSV-B-neutralisierenden Titer, die bis zu 12 Monate nach der Impfung über den Ausgangswerten blieben. Bei SOT-Empfängern unter immunsuppressiven Regimen ohne Mycophenolat (23 % der Teilnehmenden) waren die neutralisierenden Titer nach einer Dosis ähnlich wie bei nicht immungeschwächten Personen. Bei SOT-Empfängern unter immunsuppressiven Regimen mit Mycophenolat (77 % der Teilnehmenden) waren die neutralisierenden Titer nach einer Dosis niedriger als bei SOT-Empfängern, die kein Mycophenolat erhielten. Eine zweite Dosis erhöhte die RSV-neutralisierenden Titer in dieser Gruppe und näherte sie den Werten der nicht immungeschwächten Teilnehmenden an (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Geometrische Mittelwerte der RSV-A- und RSV-B-neutralisierenden Titer (ED60) (mit oder ohne Mycophenolat (MC)) bei SOT-Empfängern im Alter von 18 Jahren und älter – *Per Protokoll Set*

RSV-A-neutralisierende Titer (ED60)					
	SOT 1-Dosis-Gruppe[a]		**SOT 2-Dosis-Gruppe[b]**		**Non-IC[c]**
Zeitpunkt	**MC Ja**	**MC Nein**	**MC Ja**	**MC Nein**	
Ausgangswert	N = 95	N = 28	N = 94	N = 29	N = 125
	785 [663 - 929]	888 [692 - 1 139]	813 [694 - 952]	818 [553 - 1 210]	889 [782 - 1 011]
1 Monat nach Dosis 1	N = 95	N = 28	N = 90	N = 24	N = 117
	3 101 [2 459 - 3 912]	9 388 [6 329 - 13 926]	3 602 [2 672 - 4 855]	7 255 [4 668 - 11 277]	6 881 [5 976 - 7 924]
1 Monat nach Dosis 2	NA	NA	N = 88	N = 23	NA
	NA	NA	4 960 [3 779 - 6 511]	7 327 [4 811 - 11 159]	NA
12 Monate nach der letzten Dosis	N = 89	N = 27	N = 83	N = 24	N = 114
	1 528 [1 254 - 1 862]	2 899 [2 044 - 4 110]	2 564 [2 000 - 3 287]	2 363 [1 567 - 3 563]	2 244 [1 925 - 2 615]
RSV-B-neutralisierende Titer (ED60)					
	SOT 1-Dosis-Gruppe[a]		**SOT 2-Dosis-Gruppe[b]**		**Non-IC[c]**
Zeitpunkt	**MC Ja**	**MC Nein**	**MC Ja**	**MC Nein**	
Ausgangswert	N = 95	N = 28	N = 94	N = 29	N = 125
	859 [703 - 1 049]	882 [621 - 1 253]	877 [729 - 1 055]	946 [625 - 1 433]	1 027 [890 - 1 186]
1 Monat nach Dosis 1	N = 95	N = 28	N = 90	N = 24	N = 117
	3 931 [2 985 - 5 177]	11 336 [7 042 - 18 249]	4 041 [3 012 - 5 422]	9 468 [5 900 - 15 195]	9 125 [7 782 - 10 700]
1 Monat nach Dosis 2	NA	NA	N = 88	N = 23	NA
	NA	NA	5 274 [4 062 - 6 848]	8 487 [5 736 - 12 559]	NA
12 Monate nach der letzten Dosis	N = 89	N = 27	N = 83	N = 24	N = 114
	2 048 [1 620 - 2 589]	2 822 [1 968 - 4 047]	2 898 [2 308 - 3 638]	2 846 [1 848 - 4 385]	2 665 [2 311 - 3 074]

[a] SOT 1-Dosis-Gruppe = SOT-Empfänger, die eine Dosis Arexvy erhalten haben

[b] SOT 2-Dosis-Gruppe = SOT-Empfänger, die zwei Dosen Arexvy erhalten haben

[c] Non-IC = nicht immungeschwächte Teilnehmende, die eine Dosis Arexvy erhalten haben

N = Anzahl der Teilnehmenden in jeder Gruppe für jeden Besuch

ED60: *Estimated dilution 60*

MC Ja = SOT-Empfänger mit immunsuppressiven Regimen mit Mycophenolat

MC Nein = SOT-Empfänger mit immunsuppressiven Regimen ohne Mycophenolat

NA = nicht anwendbar

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Arexvy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von durch das Respiratorische Synzytial-Virus verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktions- und Entwicklungsstudien an Kaninchen mit Arexvy oder mit einem nicht-adjuvantierten RSVPreF3-Impfstoff ließen keine impfstoffbedingten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die Trächtigkeit, die embryofetale Entwicklung oder die Entwicklung der Nachkommen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver (RSVPreF3-Antigen)

Trehalose-Dihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
Kaliummonohydrogenphosphat (E 340)

Suspension ($AS01_E$ Adjuvanssystem)

Colfoscerioleat (E 322)
Cholesterol
Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat (E 339)
Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe auch Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution wurde für 4 Stunden bei 2 °C – 8 °C bzw. bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist der Impfstoff sofort zu verwenden. Falls er nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffneten Impfstoffkomponenten bei Temperaturen zwischen 8 °C und 25 °C für 7 Tage stabil bleiben. Am Ende dieses Zeitraums sollte Arexvy sofort verwendet oder verworfen werden. Diese Daten dienen ausschließlich dazu, dem medizinischen Fachpersonal im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung eine Anleitung zu geben.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Arexvy ist in zwei Präsentationen verfügbar, wie nachfolgend beschrieben.

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension (Durchstechflasche/Durchstechflasche):
- Pulver für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und einer senfgelben Verschlusskappe (Antigen).
- Suspension für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und einer braunen Verschlusskappe (Adjuvans).

Arexvy ist in Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Suspension oder zu 10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Durchstechflaschen mit Suspension verfügbar.

Der Stopfen der Durchstechflasche ist aus synthetischem Gummi hergestellt.

Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Durchstechflasche/Fertigspritze):
- Pulver für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und einer grauen Verschlusskappe (Antigen).
- Suspension für 1 Dosis in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen (Butylgummi) und einer Verschlusskappe aus Gummi (Adjuvans).

Arexvy ist in Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Suspension ohne Nadel/Kanüle oder zu 10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Fertigspritzen mit Suspension ohne Nadeln/Kanülen verfügbar.

Die Verschlusskappe und der Kolbenstopfen der Fertigspritze sowie der Stopfen der Durchstechflasche sind aus synthetischem Gummi hergestellt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

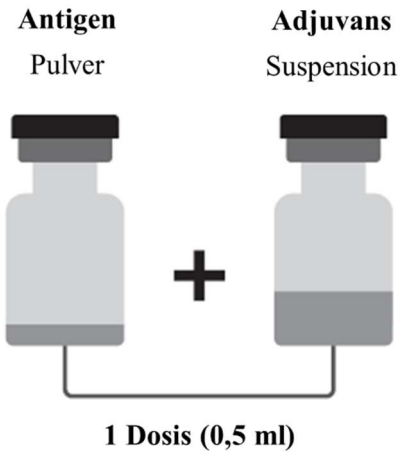
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver und die Suspension müssen vor der Verabreichung rekonstituiert werden.

Das Pulver und die Suspension sind visuell auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen des Aussehens zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht rekonstituiert werden.

Wie Arexvy zubereitet wird

Durchstechflasche/Durchstechflasche

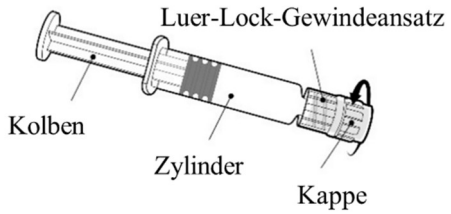


1. Entnehmen Sie mit einer Spritze mit geeigneter Nadel (21G bis 25G) den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche mit der Suspension.
2. Geben Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
3. Schütteln Sie vorsichtig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.
4. Entnehmen Sie mit der Spritze 0,5 ml des rekonstituierten Impfstoffes und verabreichen Sie den Impfstoff mit einer neuen Nadel intramuskulär.

Durchstechflasche/Fertigspritze

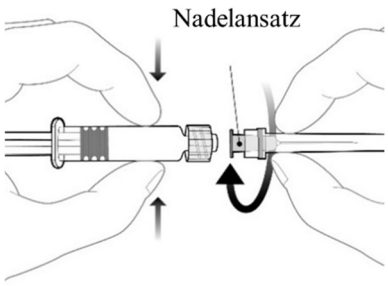
1. Bringen Sie eine geeignete Nadel (21G bis 25G) wie unten beschrieben an die Fertigspritze an und geben Sie deren gesamten Inhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
2. Schütteln Sie vorsichtig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.
3. Entnehmen Sie mit der Spritze den gesamten rekonstituierten Impfstoff und verabreichen Sie den Impfstoff mit einer neuen Nadel intramuskulär.

Anleitung für die Handhabung der Fertigspritze



Halten Sie die Spritze am Zylinder, nicht am Kolben.

Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



Um die Nadel anzubringen, verbinden Sie den Nadelansatz mit dem Luer-Lock-Gewindeansatz und drehen Sie um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel spürbar einrastet.

Rekonstituieren Sie den Impfstoff wie oben beschrieben.

Ziehen Sie den Spritzenkolben nicht aus dem Zylinder. Falls dies passiert, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

Der rekonstituierte Impfstoff ist visuell auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen des Aussehens zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution wurde für 4 Stunden bei 2 °C - 8 °C bzw. bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist der Impfstoff sofort zu verwenden. Falls er nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden nicht überschreiten.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/23/1740/001
EU/1/23/1740/002
EU/1/23/1740/003
EU/1/23/1740/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

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