

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hympavzi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Hympavzi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hympavzi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg marstacymabu w 1 ml roztworu.

Hympavzi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg marstacymabu w 1 ml roztworu.

Marstacymab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 (immunoglobuliną G typu 1), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego techniką rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Hympavzi zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym mililitrze roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór o pH 5,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hympavzi jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg, u których występuje:

- ciężka hemofilia A (wrodzony niedobór czynnika VIII, aktywność FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII lub
- ciężka hemofilia B (wrodzony niedobór czynnika IX, aktywność FIX < 1%) bez inhibitorów czynnika IX.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii. Leczenie należy rozpocząć w stanie bez krwawienia.

Dawkowanie

Zalecana dawka u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg, to początkowa dawka nasycająca 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie dawka 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu, o dowolnej porze dnia.

Czas leczenia

Produkt leczniczy Hymravzi przeznaczony jest do długotrwałego leczenia profilaktycznego.

Dostosowanie dawki podczas leczenia

U pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu, jeśli lekarz uzna, że kontrola krwawień jest niewystarczająca. Nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki wynoszącej 300 mg.

Wytyczne dotyczące leczenia krwawień przebijających

W leczeniu krwawień przebijających (ang. *breakthrough bleeds*) nie należy stosować dodatkowych dawek produktu leczniczego Hymravzi. Wytyczne dotyczące leczenia krwawień przebijających, patrz punkt 4.4.

Postępowanie u pacjentów z ciężką chorobą o ostrym przebiegu

W ciężkich chorobach o ostrym przebiegu ze zwiększoną ekspresją czynników tkankowych, na przykład zakażeniu, sepsie i urazach zmiężdżeniowych, nasilenie odpowiedzi zapalnej poprzez jednoczesne hamowanie inhibitora szlaku czynnika tkankowego może stwarzać ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza zakrzepicy (patrz punkt 4.4).

Leczenie ciężkiej choroby o przebiegu ostrym powinno być prowadzone zgodnie z lokalnymi standardami postępowania, a kontynuację leczenia produktem leczniczym Hymravzi w tej sytuacji należy rozważyć, biorąc pod uwagę ewentualne zagrożenia. U tych pacjentów po podaniu marstacymabu może być uzasadnione dodatkowe monitorowanie pod kątem działań niepożądanych i rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku objawów klinicznych albo uzyskaniu wyników badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych wskazujących na zdarzenia zakrzepowe należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Hymravzi i postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie produktem leczniczym Hymravzi można wznowić po klinicznym wyzdrowieniu pacjenta, według oceny klinicznej lekarza (patrz punkt dotyczący pominiętej dawki poniżej).

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej, przed dniem następnej zaplanowanej dawki, a następnie wrócić do ustalonego tygodniowego schematu dawkowania.

Jeśli pominięcie dawki nastąpiło po więcej niż 13 dniach od ostatniej dawki, należy podać dawkę nasycającą 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie kontynuować dawkę 150 mg wstrzykiwaną podskórnie raz w tygodniu.

Zmiana na produkt leczniczy Hymravzi

Zmiana leczenia z profilaktycznej terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia na produkt leczniczy Hymravzi: przed wdrożeniem produktu leczniczego Hymravzi pacjenci powinni przerwać leczenie koncentratami czynników krzepnięcia (koncentratem czynnika VIII lub czynnika IX). Pacjenci mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Hymravzi w dowolnym momencie po odstawieniu koncentratów czynników krzepnięcia.

Zmiana z nieopartych na czynnikach krzepnięcia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu hemofilii na produkt leczniczy Hymravzi: brak dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych, które mogłyby stanowić wskazówkę dotyczącą zmiany z nieopartych na czynnikach krzepnięcia produktów leczniczych na marstacymab. Chociaż nie badano okresu wypłukiwania leku, jednym z podejść jest zapewnienie, w oparciu o wskazany okres półtrwania, odpowiedniego okresu

wypłukiwania (co najmniej 5 okresów półtrwania) poprzedniego produktu leczniczego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Hympavzi. W przypadku zmiany z innych niezawierających czynników krzepnięcia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu hemofilii na produkt leczniczy Hympavzi może zaistnieć konieczność wsparcia hemostatycznego koncentratami czynników krzepnięcia.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie badano stosowania marstacymabu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie badano stosowania marstacymabu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Hympavzi u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia ze względu na potencjalne problemy związane z bezpieczeństwem. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności marstacymabu u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności marstacymabu u młodzieży o masie ciała < 35 kg. Dane nie są dostępne.

Postępowanie w okresie okołoperacyjnym

Nie oceniano formalnie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności marstacymabu w okresie okołoperacyjnym. W badaniach klinicznych pacjenci byli poddawani drobnym zabiegom chirurgicznym bez przerywania profilaktyki produktem leczniczym Hympavzi.

W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych zaleca się odstawienie produktu leczniczego Hympavzi na okres od 6 do 12 dni przed zabiegiem i rozpoczęcie leczenia, zgodnie z lokalnymi standardami postępowania, koncentratem czynnika krzepnięcia i środkami mającymi na celu zapobieganie ryzyku zakrzepicy żyłnej, które może być zwiększone w okresie okołoperacyjnym. Wytycznych dotyczących dawkowania u pacjentów z hemofilią poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym należy szukać w drukach informacyjnych produktów zawierających koncentraty czynników krzepnięcia. Wznawiając stosowanie produktu leczniczego Hympavzi, powinno się uwzględnić ogólny stan kliniczny pacjenta, w tym obecność pooperacyjnych czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, stosowanie innych produktów hemostatycznych oraz innych produktów leczniczych (patrz punkt „Pominięta dawka” powyżej).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Hympavzi przeznaczony jest wyłącznie do stosowania podskórnego.

Produkt leczniczy Hympavzi przeznaczony jest do stosowania pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych pacjent lub opiekun pacjenta może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego, o ile osoba należąca do fachowego personelu medycznego uzna to za właściwe.

Przed podaniem podskórnym produkt leczniczy Hympavzi można wyjąć z lodówki i pozostawić w pudełku do ogrzania w temperaturze pokojowej przez około 15 do 30 minut, z dala od bezpośredniego działania promieni słonecznych (patrz punkty 6.4 i 6.6). Tego produktu leczniczego nie należy ogrzewać przy użyciu źródła ciepła, w tym gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.

Zalecane miejsca wstrzyknięcia to brzuch i udo. W razie potrzeby produkt ten można wstrzykiwać w inne miejsca. Podawanie produktu leczniczego Hympavzi w ramię (tylko ampułko-strzykawką) i pośladki (tylko wstrzykiwaczem) powinno być wykonywane jedynie przez opiekuna lub osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Tego produktu leczniczego nie należy podawać w obszary kostne, obszary gdzie skóra jest posiniaczona, zaczerwieniona, tkliwa lub twarda, ani obszary z bliznami lub rozstępami.

Przy dawce nasycającej 300 mg każde z dwóch wstrzyknięć produktu leczniczego Hympavzi 150 mg należy podać w różne miejsca.

Podczas każdego wstrzyknięcia zaleca się zmianę jego miejsca.

Produktu leczniczego Hympavzi nie należy wstrzykiwać do żyły ani mięśnia.

Podczas stosowania produktu leczniczego Hympavzi, inne produkty lecznicze do podawania podskórnego powinny być wstrzykiwane w inne obszary anatomiczne.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego znajdują się w punkcie 6.6 oraz w „Instrukcji stosowania”, zamieszczonej na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zniesienie działania hamującego inhibitora szlaku zależnego od czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) może zwiększyć potencjał krzepnięcia i przyczynić się do indywidualnego, wieloczynnikowego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Podczas stosowania tego produktu leczniczego następujący pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych:

- pacjenci z chorobą wieńcową, zakrzepicą żylną lub tętniczą albo chorobą niedokrwienną w wywiadzie,
- pacjenci, u których aktualnie występuje ciężka choroba o ostrym przebiegu ze zwiększoną ekspresją czynnika tkankowego (na przykład ciężkie zakażenie, sepsa, uraz, obrażenia zmiężdżeniowe, nowotwór złośliwy).

Nie badano stosowania marstacymabu u pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie (patrz punkt 5.1), a doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką chorobą o przebiegu ostrym jest ograniczone.

Stosowanie innych produktów leczniczych blokujących działanie inhibitorów szlaku zależnego od czynnika tkankowego (anty-TFPI) wiąże się z rozwojem powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów narażonych na działanie dodatkowych produktów hemostatycznych (tj. leków omijających) w krótkim odstępie czasu. Nie zaobserwowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z hemofilią, którym podawano profilaktycznie marstacymab w badaniach klinicznych. Stosowanie produktów leczniczych zawierających czynnik VIII i czynnik IX jest bezpieczne w leczeniu krwawień przebiegających u pacjentów przyjmujących marstacymab. Jeśli u pacjenta leczonego profilaktycznie produktem leczniczym Hympavzi wskazane jest stosowanie produktów zawierających czynnik VIII lub IX, zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki produktu zawierającego czynnik VIII lub czynnik IX, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tego produktu.

U pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub obecnie przechodzących ciężką chorobę o ostrym przebiegu należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hympavzi. Pacjentów z grupy ryzyka należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakrzepicy i wdrożyć u nich działania profilaktyczne przeciwko chorobie zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z aktualnymi zaleceniami i standardami postępowania. W przypadku wyników badań diagnostycznych wskazujących na chorobę zakrzepowo-zatorową należy przerwać profilaktyczne stosowanie produktu leczniczego Hympavzi i postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Wytyczne dotyczące leczenia krwawień przebiegających

W leczeniu krwawień przebiegających u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hympavzi można stosować produkty zawierające czynnik VIII i czynnik IX. W leczeniu krwawień przebiegających nie należy stosować dodatkowych dawek produktu leczniczego Hympavzi. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny omówić ze wszystkimi pacjentami i(lub) opiekunami dawkowanie koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych, w razie potrzeby, podczas profilaktycznego leczenia produktem leczniczym Hympavzi, w tym stosowanie najmniejszej skutecznej dawki danego koncentratu. Informacji na temat stosowanego koncentratu czynnika krzepnięcia należy szukać w drukach informacyjnych tego produktu leczniczego.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych marstacymabem wystąpiły reakcje skórne w postaci wysypki i świądu, które mogą odzwierciedlać nadwrażliwość na lek (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta leczonego produktem leczniczym Hympavzi dojdzie do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy zalecić mu odstawienie produktu leczniczego Hympavzi i podjęcie natychmiastowego leczenia.

Pacjent z inhibitorem czynnika krzepnięcia

W trwającym badaniu klinicznym poza zatwierdzonym wskazaniem, z udziałem pacjentów z hemofilią, z inhibitorami, leczonych marstacymabem, jeden (2,9%) pacjent z ciężką hemofilią B i reakcją alergiczną na egzogenny czynnik IX w wywiadzie doznał ciężkiej wysypki, która rozpoczęła się po około 9 miesiącach. Pacjent wymagał długotrwałej terapii doustnymi kortykosteroidami, a leczenie marstacymabem zostało przerwane.

Wpływ marstacymabu na badania krzepnięcia krwi

Leczenie marstacymabem nie powoduje klinicznie istotnych zmian w standardowych parametrach krzepnięcia, w tym czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i czasu protrombinowego.

Substancje pomocnicze

Zawartość polisorbatu

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80. Polisorbat 80 może powodować reakcje nadwrażliwości.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 ml, co oznacza, że zasadniczo jest on „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji marstacymabu z innymi produktami leczniczymi.

Oczekuje się, że marstacymab, jako przeciwciało monoklonalne (mAb), będzie usuwany szlakami katabolicznymi. W związku z tym wpływ na jego klirens przez interakcję z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są usuwane szlakami niekatabolicznymi, jest mało prawdopodobny. Nie oczekuje się również pośredniego wpływu leku biologicznego, którym jest marstacymab, na ekspresję enzymów cytochromu P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym leczone produktem leczniczym Hymravzi powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po jego zaprzestaniu.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania marstacymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu marstacymabu na reprodukcję. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Hymravzi może uszkadzać płód, gdy jest podawany kobiecie w ciąży, ani czy może mieć wpływ na zdolność rozrodczą. Produkt leczniczy Hymravzi powinien być stosowany u kobiet w ciąży wyłącznie w sytuacji, gdy potencjalne korzyści z leczenia dla matki przewyższają ryzyko dla płodu, biorąc pod uwagę, że w okresie ciąży i po porodzie zwiększone jest ryzyko zakrzepicy, a niektóre powikłania ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy marstacymab przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ marstacymabu na wytwarzanie mleka ani jego obecność w mleku ludzkim. Wiadomo, że ludzka IgG jest wydzielana do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem jej stężenie zmniejsza się do niskich wartości; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia w tym krótkim okresie. Po tym czasie, jeśli jest to klinicznie konieczne, marstacymab można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego i pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących płodności u ludzi. W związku z tym wpływ marstacymabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznanym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Hymravzi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zakończeniu leczenia marstacymabem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (11,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania zawarte w tabeli 1 są oparte na zbiorczych danych z badania klinicznego III fazy (BASIS) dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności oraz badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby (OLE) (patrz punkt 5.1). Dane pochodzące z badania głównego III fazy, obejmującego 12-miesięczny okres aktywnego leczenia, odzwierciedlają ekspozycję 116 mężczyzn, z hemofilią A lub B bez inhibitorów, na marstacymab podawany raz na tydzień. Dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów (83,6%) było osobami dorosłymi (w wieku 18 lat i starszymi), a 19 pacjentów (16,4%) stanowiły osoby w wieku młodzieńczym (od 12 do < 18 lat). Po zakończeniu gromadzenia danych łącznie 87 ze 116 pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczny okres leczenia, zostało włączonych do badania OLE. Mediana czasu ekspozycji wyniosła 518,5 dnia (zakres od 28 do 847 dni).

W tabeli 1 wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy byli poddawani profilaktycznemu leczeniu marstacymabem. Wymienione w poniższej tabeli działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, zdefiniowanych następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd	Niezbyt często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a	Bardzo często

a. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łącznie reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 11,2% pacjentów leczonych marstacymabem. Większość tych reakcji obserwowanych w badaniach klinicznych marstacymabu była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Żadne reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie spowodowały konieczności zmiany dawki ani odstawienia produktu leczniczego. Do reakcji tych zaliczono: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia i opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia.

Wysypka

W populacji bez inhibitorów u 0,9% pacjentów zgłoszono wysypkę, bez ciężkiego nasilenia (stopień 1).

Dzieci i młodzież

Badana populacja pediatryczna obejmowała łącznie 19 pacjentów w wieku młodzieńczym (od 12 do < 18 lat). Profil bezpieczeństwa marstacymabu był ogólnie zgodny u młodzieży i osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania marstacymabu jest ograniczone.

U niewielkiej liczby dorosłych pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg, którzy otrzymywali marstacymab w dawce 450 mg podawanej podskórnie raz na tydzień przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy podczas badań wczesnej fazy, nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Była to jednak niewielka grupa, a wpływ długotrwałej wysokiej ekspozycji jest nieznany. Przyjmowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do nadkrzepliwości.

Pacjenci, u których doszło do przypadkowego przedawkowania, powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem i być uważnie monitorowani. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem wszelkich przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i (lub) nadkrzepliwości oraz niezwłoczne wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek przekraczających 150 mg na tydzień u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała < 50 kg. W populacji dzieci i młodzieży nie zgłoszono przypadku przedawkowania. Zasady opisane powyżej dotyczą też postępowania w razie przedawkowania u dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC: B02BX11

Mechanizm działania

Marstacymab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko domenie Kunitza 2 (K2) inhibitora szlaku zależnego od czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), głównego inhibitora zewnętrznej kaskady krzepnięcia. TFPI początkowo wiąże się z aktywnym miejscem czynnika Xa i hamuje jego aktywność za pośrednictwem swojej drugiej domeny Kunitza (K2). Działanie marstacymabu, polegające na neutralizowaniu hamującej aktywności TFPI, może pozwalać na wzmocnienie szlaku zewnętrznego i kompensowanie niedoborów w wewnętrznym szlaku kaskady krzepnięcia poprzez zwiększenie dostępności wolnego czynnika Xa, co z kolei prowadzi do zwiększenia wytwarzania trombiny i promowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Zgodnie z mechanizmem działania anty-TFPI, podawanie marstacymabu pacjentom z hemofilią powoduje zwiększenie całkowitej ilości TFPI w organizmie oraz biomarkerów wytwarzania trombiny, na przykład fragmentów protrombiny 1+2, maksymalnego stężenia trombiny oraz dimeru D. Zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W badaniu III fazy obserwowano sporadyczne lub przejściowe zwiększenia stężenia dimeru D i fragmentów protrombiny 1+2 ponad wartości fizjologiczne, co nie wiązało się z obawami dotyczącymi bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne z udziałem dorosłych i małoletnich pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów FVIII lub hemofilią B bez inhibitorów FIX

Pacjenci (w wieku ≥ 12 lat i o masie ciała ≥ 35 kg) z hemofilią A bez inhibitorów i hemofilią B bez inhibitorów (badanie B7841005)

Kluczowe badanie 3 fazy było jednokierunkowym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym w układzie naprzemiennym (ang. *cross-over*), w którym wzięło udział 116 dorosłych i małoletnich pacjentów płci męskiej (w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała ≥ 35 kg), z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII lub ciężką hemofilią B bez inhibitorów FIX, którzy wcześniej byli poddawani leczeniu „na żądanie” (N = 33) lub profilaktycznemu (N = 83) czynnikami FVIII lub FIX. Z badania wykluczono pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości z powodu choroby wieńcowej, zakrzepicy żyłnej lub tętniczej albo choroby niedokrwiennej.

Badana populacja charakteryzowała się ciężkim fenotypem krwotocznym. Średnie roczne wskaźniki krwawień (ang. *annualised bleeding rate*, ABR) w kohorcie poddawanej leczeniu „na żądanie” i w kohorcie leczonej profilaktycznie wyniosły odpowiednio 38,00 i 7,85 w 6-miesięcznej fazie obserwacyjnej, przed przejściem na cotygodniową profilaktykę marstacymabem. U wszystkich pacjentów (100%) w kohorcie leczenia „na żądanie” istniał co najmniej jeden staw docelowy w momencie rozpoczęcia badania, a u 36% co najmniej 3 stawy docelowe w momencie rozpoczęcia badania. W kohorcie rutynowego leczenia profilaktycznego u 56,6% pacjentów był co najmniej jeden staw docelowy w momencie rozpoczęcia badania, a u 15,7% co najmniej 3 stawy docelowe w momencie rozpoczęcia badania.

Po 6-miesięcznej fazie obserwacyjnej, w której byli poddawani leczeniu „na żądanie” lub rutynowej profilaktycznej terapii zastępczej opartej na czynnikach krzepnięcia, pacjenci otrzymywali początkową dawkę nasycającą marstacymabu wynoszącą 300 mg, a następnie przez 12 miesięcy dawki podtrzymujące marstacymabu wynoszące 150 mg raz w tygodniu. Zwiększenie dawki marstacymabu do 300 mg raz na tydzień u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg, którzy mieli co najmniej 2 krwawienia przebijające, było dozwolone po 6 miesiącach. U czternastu (12,1%) ze 116 pacjentów otrzymujących marstacymab przez co najmniej 6 miesięcy zwiększono dawkę podtrzymującą.

Średni wiek pacjentów w grupach leczenia wynosił 32,4 lat (min. 13, maks. 66); 16,4% pacjentów było w wieku od 12 do < 18 lat, a 83,6% w wieku ≥ 18 lat; 100% pacjentów stanowili mężczyźni. W tym badaniu 48,3% pacjentów było rasy białej, 50,0% rasy azjatyckiej, 0,9% stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie, a dla 0,9% brakowało informacji o rasie; 10,3% pacjentów stanowili Latynosi. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono inhibitorów (78,4% miało hemofilię A, a 21,6% hemofilię B).

W badaniu, pierwszorzędowym celem dotyczącym skuteczności było porównanie profilaktyki marstacymabem w fazie aktywnego leczenia z rutynową profilaktyką opartą na czynnikach krzepnięcia w fazie obserwacyjnej, na podstawie ABR krwawień leczonych. Inne kluczowe cele dotyczące skuteczności obejmowały ocenę profilaktyki marstacymabem w porównaniu z rutynową profilaktyką opartą na czynnikach krzepnięcia, na podstawie częstości krwawień spontanicznych, krwawień do stawów, krwawień do stawów docelowych oraz wszystkich krwawień, a także oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki oceny skuteczności leczenia profilaktycznego marstacymabem w porównaniu z rutynowym leczeniem profilaktycznym opartym na czynnikach krzepnięcia. Dla marstacymabu wykazano co najmniej równoważność oraz przewagę statystyczną nad rutynową terapią profilaktyczną opartą na czynnikach krzepnięcia, na podstawie ABR krwawień leczonych.

Tabela 2. Porównanie ABR przy profilaktyce produktem leczniczym Hympavzi z ABR przy rutynowej profilaktyce opartej na czynnikach krzepnięcia, u pacjentów w wieku ≥ 12 lat bez inhibitorów czynnika VIII lub IX

Punkty końcowe w kolejności hierarchii testowania	Rutynowa profilaktyka oparta na czynnikach krzepnięcia podczas 6-miesięcznej fazy obserwacyjnej (N = 83)	Profilaktyka produktem leczniczym Hymavzi podczas 12-miesięcznej fazy aktywnego leczenia (N = 83)
Krwawienia leczone (pierwotne)		
ABR, na podstawie modelu (95% CI)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Różnica w porównaniu z RP (95% CI)	-2,77 (-5,37; -0,16) wartość $p = 0,0376^*$	
Uczestnicy z 0 krwawień, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Krwawienia spontaniczne, leczone		
ABR, na podstawie modelu (95% CI)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Różnica w porównaniu z RP (95% CI)	-2,09 (-4,23; 0,06) co najmniej równoważność*	
Krwawienia do stawów, leczone		
ABR, na podstawie modelu (95% CI)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Różnica w porównaniu z RP (95% CI)	-1,53 (-3,70; 0,64) co najmniej równoważność*	
Krwawienia ogółem, leczone i nieleczone		
ABR, na podstawie modelu (95% CI)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Różnica w porównaniu z RP (95% CI)	-2,87 (-5,61; -0,12) co najmniej równoważność*	
Krwawienia do stawów docelowych, leczone		
ABR, na podstawie modelu (95% CI)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Różnica w porównaniu z RP (95% CI)	-0,86 (-2,41; 0,70) co najmniej równoważność*	

*Spełnione kryterium (co najmniej równoważność / wartość p w przypadku spełnienia kryterium przewagi)

- Kryterium co najmniej równoważności, określone w protokole (górna granica 95% CI dla różnicy), wynosiło 2,5 dla krwawień leczonych, krwawień spontanicznych, krwawień do stawów; 1,2 dla krwawień do stawów docelowych; 2,9 dla wszystkich krwawień. Jeśli kryterium co najmniej równoważności zostało spełnione, testowano kryterium przewagi i ustalano jego spełnienie, jeśli przedział ufności wykluczał zero.
- Wartość p przy testowaniu przewagi
- Szacowana średnia, różnica i przedziały ufności dla ABR pochodzą z modelu ujemnej regresji dwumianowej.
- Definicje krwawień przyjęto w oparciu o kryteria Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy.
- Krwawienia leczone = krwawienia leczone czynnikami FVIII lub FIX
- Krwawienia ogółem = krwawienia nieleczone i leczone czynnikami FVIII lub FIX
- ABR = roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualised bleeding rate*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); RP = rutynowa profilaktyka (ang. *routine prophylaxis*)

Analiza okresowa badania B7841007

W badaniu kontynuacyjnym, prowadzonym metodą otwartej próby (OLE), kluczowego badania III fazy 87 pacjentów otrzymywało marstacymab w dawkach ustalonych podczas udziału w badaniu B7841005 (tj. 150 mg lub 300 mg podskórnym raz na tydzień) przez dodatkowe maksymalnie 16 miesięcy (średnio

7 miesięcy). Wykazano długoterminową (> 12 miesięcy) skuteczność marstacymabu i nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W celu oceny profilaktycznego działania marstacymabu wraz z upływem czasu przeprowadzono analizy opisowe. Średnią opartą na modelu, jak również inne opisowe zestawienia dotyczące rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w zakresie krwawień leczonych, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. ABR z upływem czasu u pacjentów w wieku ≥ 12 lat bez inhibitorów czynnika VIII lub czynnika IX, leczonych profilaktycznie produktem leczniczym Hympavzi

Punkt końcowy	Przedział czasu		
	Pierwsze 6 miesięcy ATP (N = 116)	Kolejne 6 miesięcy ATP (N = 112)	B7841007* (N = 87)
Krwawienia leczone			
Średnia wartość ABR (95% CI)	4,95 (3,67; 6,68)	3,25 (2,38; 4,42)	2,79 (1,90; 4,09)
Mediana ABR (IQR)	2,00 (0,00; 5,99)	1,91 (0,00; 4,09)	0,00 (0,00; 4,10)

*Pacjenci otrzymywali marstacymab przez dodatkowe maksymalnie 16 miesięcy (średnio 7 miesięcy) podczas badania B7841007.

- Szacowana średnia i przedziały ufności dla ABR pochodzą z modelu ujemnej regresji dwumianowej.
- Mediana i przedział międzykwartylowy (IQR), od 25. percentyla do 75. percentyla, dla ABR pochodzą z zestawienia opisowego.
- ABR = roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualised bleeding rate*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); IQR = przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); ATP = faza aktywnego leczenia (ang. *active treatment phase*) (B7841005); N = liczba pacjentów dostarczających dane do analiz w każdym przedziale czasowym

Immunogenność

Podczas 12-miesięcznego okresu leczenia w kluczowym badaniu klinicznym B7841005 fazy III u 23 ze 116 (19,8%) pacjentów leczonych marstacymabem rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ADA, ang. *anti-drug antibody*). U 61% (14/23) pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność ADA ich występowanie było przejściowe, natomiast u 39% (9/23) przeciwciała te utrzymywały się, co wskazuje na przejściowy profil ADA u większości pacjentów. Do końca badania miano ADA u 22 z 23 pacjentów (95,7%) stało się nieoznaczalne. W trakcie trwania badania u 6/116 (5,2%) pacjentów leczonych marstacymabem rozwinęły się przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralising antibody*, NAb). Obecność NAb była przejściowa u wszystkich pacjentów. Pod koniec badania u żadnego z pacjentów nie występowały już wykrywalne NAb. Chociaż u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia ADA, w porównaniu z pacjentami z ujemnym wynikiem oznaczenia ADA, obserwowano nieco niższe średnie stężenia marstacymabu (o około 24%–32%), stężenia te w dużej mierze pokrywały się w obu grupach i nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu ADA, w tym NAb, na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność marstacymabu w 12-miesięcznym okresie leczenia. Uogólniając, profil bezpieczeństwa marstacymabu był podobny u pacjentów z ADA (w tym NAb) i bez ADA.

W badaniu OLE fazy III tylko u jednego z 44 pacjentów kontynuujących leczenie marstacymabem przez co najmniej 6 miesięcy wynik badania na obecność ADA był w dalszym ciągu dodatni.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Hympavzi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrodzonej hemofilii A i wrodzonej hemofilii B.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę marstacymabu określono poprzez analizę niezależną od modelu kompartmentowego u zdrowych uczestników oraz u pacjentów z hemofilią A i B, a także za pomocą analizy

farmakokinetyki populacyjnej, opartej na danych pochodzących od 213 uczestników (150 pacjentów z hemofilią i 63 zdrowych uczestników), którzy otrzymywali marstacymab raz w tygodniu podskórnie (w dawkach od 30 mg do 450 mg) lub dożylnie (w dawkach 150 mg i 440 mg).

Marstacymab wykazywał farmakokinetykę nieliniową, przy czym ekspozycja ogólnoustrojowa, mierzona wartościami AUC i C_{max} , wzrastała więcej niż proporcjonalnie do dawki. To nieliniowe zachowanie farmakokinetyczne jest spowodowane dystrybucją uzależnioną od miejsc wiążących lek (ang. *target-mediated drug disposition*, TMDD) i zależną od stężenia nieliniową eliminacją marstacymabu, która występuje, gdy marstacymab wiąże się ze śródbłonkowym TFPI.

Średni współczynnik akumulacji marstacymabu w stanie stacjonarnym wynosił około 3 do 4, względem ekspozycji na pierwszą dawkę, po cotygodniowym podawaniu podskórnym dawek 150 mg i 300 mg. Oczekuje się, że stężenie marstacymabu w stanie stacjonarnym zostanie osiągnięte po około 60 dniach, to znaczy po 8. lub 9. dawce podskórnej podawanej raz w tygodniu. Biorąc pod uwagę stosowanie marstacymabu w dawce 150 mg, podawanego podskórnym raz w tygodniu, populacyjne oszacowania średnich wartości $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ i $C_{avg,ss}$ dla osób dorosłych i młodzieży przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Stężenie marstacymabu w osoczu w stanie stacjonarnym po podskórnym podawaniu dawki 150 mg raz w tygodniu (z dawką nasycającą 300 mg podawaną podskórnym)

Parametr	Osoby dorosłe	Osoby małoletnie
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	13 700 (90,4%)	27 300 (53,2%)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	17 900 (77,5%)	34 700 (48,5%)
$C_{avg,ss}$ (ng/ml)	16 500 (81,2%)	32 100 (49,5%)

- Dane przedstawiono jako średnią arytmetyczną (procentowy współczynnik zmienności).
- $C_{min,ss}$ = minimalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; $C_{max,ss}$ = maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; $C_{avg,ss}$ = średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu podskórnym marstacymabu pacjentom z hemofilią mediana T_{max} wynosiła od 23 do 59 godzin. Biodostępność marstacymabu po podaniu podskórnym oszacowano na około 71%, na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej. Nie zaobserwowano istotnych różnic w biodostępności marstacymabu podawanego w ramię, udo lub brzuch.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji marstacymabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z hemofilią wynosiła 8,6 l, jak wynika z analizy farmakokinetyki populacyjnej. Ta ograniczona dystrybucja pozanaczyniowa sugeruje, że obecność marstacymabu jest ograniczona do przestrzeni wewnątrznaczyniowej.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań metabolizmu marstacymabu. Podobnie jak inne białka terapeutyczne o masie cząsteczkowej powyżej wartości odcięcia przesączania kłębuszkowego, marstacymab prawdopodobnie podlega katabolizmowi proteolitycznemu i klirensowi za pośrednictwem receptorów. Ponadto na podstawie TMDD oczekuje się, że marstacymab będzie również usuwany poprzez klirens zależny od miejsc wiążących, jako kompleks marstacymab-TFPI.

Eliminacja

Nie przeprowadzono badań wydalania marstacymabu. Ze względu na masę cząsteczkową oczekuje się, że marstacymab będzie ulegał degradacji katabolicznej i nie będzie usuwany przez nerki. Marstacymab jest usuwany w mechanizmach liniowych i nieliniowych. Po wielokrotnym podaniu podskórnym liniowy klirens marstacymabu wynosił, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, około 0,019 l/h. Oszacowano, że średni efektywny okres półtrwania marstacymabu w stanie stacjonarnym wynosi około 16 do 18 dni zarówno u dorosłych, jak i młodzieży oraz przy różnych dawkach.

Szczególne populacje pacjentów

Masa ciała, grupa wiekowa, rasa i rodzaj hemofilii

Choć masa ciała stanowiła istotną współzmienną podczas opisywania farmakokinetyki marstacymabu, nie ma konieczności zmiany dawkowania w oparciu o masę ciała u pacjentów ważących ≥ 35 kg. Klirens marstacymabu (CL) był o 29% niższy u młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat) względem populacji dorosłych (w wieku 18 lat i starszych). Po dostosowaniu dawki do masy ciała CL (l/h/kg) u osób nastoletnich oszacowano na około 3% niższy w porównaniu z wartością u osób dorosłych, co wskazuje, że masa ciała odpowiada za większość różnic w CL. Ta różnica w farmakokinetyce nie przełożyła się na klinicznie istotną różnicę w szczytowym stężeniu trombiny, będącym markerem farmakodynamicznym, między tymi dwiema grupami pacjentów.

Wpływ rodzaju hemofilii na farmakokinetykę marstacymabu nie został uznany za istotny klinicznie w tej populacji pacjentów.

Nie zidentyfikowano rasy (azjatycka wobec nieazjatyckiej) jako zmiennej wpływającej na farmakokinetykę marstacymabu. Skorygowany względem masy ciała klirens marstacymabu był o 32% wyższy u pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z pacjentami ras innych niż azjatycka. Różnica ta nie jest uważana za istotną klinicznie. Nie ma wystarczających danych, aby ocenić ewentualne różnice w ekspozycji na marstacymab u innych ras lub grup etnicznych.

W badaniach klinicznych marstacymabu nie było wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby określić, czy istnieją różnice ekspozycji w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

Uważa się, że klirens nerkowy nie ma istotnego znaczenia w eliminacji mAb ze względu na ich duży rozmiar i nieefektywną filtrację przez kłębuszki. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę marstacymabu.

Wszyscy pacjenci z hemofilią A i B w analizie farmakokinetyki populacyjnej mieli prawidłową czynność nerek ($N = 129$; $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) lub łagodne zaburzenia czynności nerek ($N = 21$; $eGFR$ od 60 do 89 ml/min/1,73 m²). Łagodne zaburzenia czynności nerek nie wpływały na farmakokinetykę marstacymabu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania marstacymabu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Marstacymab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym katabolitycznie, a nie wydalany przez nerki, zatem nie oczekuje się konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę marstacymabu, ponieważ ogólnie nie uważa się, aby było to istotne klinicznie w przypadku przeciwciał monoklonalnych (mAb).

Wszyscy pacjenci z hemofilią A i B w badaniach klinicznych mieli prawidłową czynność wątroby ($N = 135$; bilirubina całkowita i AspAT $\leq$ GGN) lub łagodne zaburzenia czynności wątroby ($N = 15$; bilirubina całkowita $> 1 \times$ do $\leq 1,5 \times$ GGN). Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na farmakokinetykę marstacymabu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania marstacymabu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Marstacymab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym katabolitycznie, a nie przez metabolizm wątrobowy, zatem nie oczekuje się konieczności zmiany dawki przy zaburzeniach czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego i tolerancji miejscowej, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Po wstrzyknięciu podskórnym u szczurów zaobserwowano odwracalny

naciek mieszanych komórek, krwawienie i martwicę w miejscach wstrzyknięcia. Nie przeprowadzono badań oceniających potencjał rakotwórczy i mutageny lub wpływ na rozwój zarodka i płodu.

Zaburzenia płodności

Marstacymab nie wpływał na płodność ani wczesny rozwój embrionalny, gdy był podawany samcom szczura w powtarzanych dawkach nieprzekraczających 1000 mg/kg/dawkę, przy marginesie ekspozycji odpowiadającym 212-krotności ekspozycji AUC przy dawce klinicznej wynoszącej 300 mg, podawanej podskórnice raz na tydzień.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wersenian disodowy
L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek
Polisorbat 80 (E 433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy może być wyjęty z lodówki i przechowywany w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 30°C) jednorazowo przez okres maksymalnie 7 dni. Produkt leczniczy nie może być ponownie przechowywany w lodówce. Przed upływem tego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt leczniczy należy zużyć lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Hympavzi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każde pudełko zawiera jedną ampułko-strzykawkę jednodawkową (szkło typu I) z korkiem tłokowym (elastomer chlorobutyłowy) i zamocowaną na niej igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G, długości ½ cala, z osłonką igły (elastomer termoplastyczny).

Każda ampułko-strzykawka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Hympavzi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każde opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz jednodawkowy.

Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest wykonana ze szkła typu I i wyposażona w korek tłokowy (elastomer chlorobutylowy) oraz igłę ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G, długości ½ cala, z osłonką igły (elastomer termoplastyczny).

Każdy wstrzykiwacz zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie wstrząsać.

Aby zapewnić większy komfort wstrzyknięcia, produkt leczniczy należy pozostawić do ogrzania do temperatury pokojowej w pudełku, chroniąc przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych, przez około 15 do 30 minut.

Przed użyciem sprawdzić roztwór wzrokowo. Produkt leczniczy Hymravzi jest przezroczystym i bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Nie stosować, jeśli produkt leczniczy jest mętny, ciemnożółty albo zawiera płatki lub cząstki stałe.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podania tego produktu leczniczego znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania oraz w „Instrukcji stosowania”.

Produkt leczniczy Hymravzi nie zawiera środków konserwujących, dlatego niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1874/001
EU/1/24/1874/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.11.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.