

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg marstasimabia 1 ml:ssa liuosta.

Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mg marstasimabia 1 ml:ssa liuosta.

Marstasimabi on ihmisen monoklonaalinen immunoglobuliini G tyyppi 1 (IgG1) -vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Hympavzi sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:tä 1 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 5,8 ja jonka osmolaarisuus on noin 324 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hympavzi on tarkoitettu verenvuotoepisodien säännölliseen ennaltaehkäisevään hoitoon vähintään 12-vuotiaille potilaille, jotka painavat vähintään 35 kg ja joilla on

- A-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos)
 - ei ole hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja sairaus on vaikea-asteinen (FVIII < 1 %)
 - on hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita
- B-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos)
 - ei ole hyytymistekijä IX:n vasta-aineita ja sairaus on vaikea-asteinen (FIX < 1 %)
 - on hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Hoito pitää aloittaa tilanteessa, jolloin verenvuotoja ei ole.

Annostus

Suositteltu annos vähintään 12-vuotiaille, vähintään 35 kg:n painoisille potilaille on aluksi 300 mg:n latausannos injektiona ihon alle ja sen jälkeen 150 mg injektiona ihon alle kerran viikossa mihin tahansa aikaan päivästä.

Hoidon kesto

Hympavzi on tarkoitettu pitkäaikaiseen ennaltaehkäisevään hoitoon.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Annoksen säätämistä 300 mg:aan injektiona ihon alle viikoittain voidaan harkita, jos potilas painaa ≥ 50 kg ja jos verenvuototapahtumat eivät lääkärin arvion mukaan ole hallinnassa. 300 mg:n viikoittaista enimmäisannosta ei pidä ylittää.

Ohjeet hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon

Hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon ei pidä antaa ylimääräisiä Hympavzi-annoksia. Ohjeet hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon, ks. kohta 4.4.

Akuuttia vaikea-asteista sairautta sairastavat potilaat

Akuutissa vaikea-asteisessa sairaudessa, jossa kudostekijän ilmentyminen on lisääntynyt, kuten vakavan infektion, sepsiksen, trauman, murskavammojen ja syövän yhteydessä, kudostekijätien estäjän (TFPI) samanaikaisen estymisen välityksellä tapahtuvasta tulehdusvasteen voimistumisesta voi aiheutua haittavaikutusten, etenkin tromboosien, riski (ks. kohta 4.4).

Akuutin vaikea-asteisen sairauden hoidon pitää perustua paikalliseen hoitokäytäntöön, ja Hympavzi-hoidon jatkamista pitää tällaisessa tilanteessa arvioida mahdollisiin riskeihin nähden. Haittavaikutusten ja tromboemolian kehittymisen tehostettu seuranta voi marstasimabia annettaessa olla aiheellista näillä potilailla. Hympavzi-hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, jos potilaalla ilmenee tromboottisiin tapahtumiin sopivia kliinisiä oireita tai kuvantamis- ja/tai laboratoriolöydöksiä, ja nämä on hoidettava kliinisen tarpeen mukaan. Hympavzi-hoitoa voidaan jatkaa, kun potilas on lääkärin kliinisen arvion perusteella toipunut kliinisesti (ks. jäljempänä kohta Annoksen jääminen väliin).

Annoksen jääminen väliin

Potilaat, jotka saavat 150 mg:n ylläpitoannoksia

Jos annos jää väliin, väliin jäänyt annos on annettava mahdollisimman pian ennen hoitoaikataulun mukaista seuraavan annoksen antopäivää ja sitten on jatkettava ihon alle annettavaa 150 mg:n annosta koskevan tavanomaisen viikoittaisen hoitoaikataulun noudattamista (samaa aikataulua kuin ennen annoksen väliin jäämistä tai uutta aikataulua, joka perustuu väliin jääneen annoksen antopäivämäärään).

Jos väliin jäänyt annos annetaan yli 13 päivän kuluttua viimeisimmästä annoksesta, annetaan 300 mg:n latausannos injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 mg injektiona ihon alle kerran viikossa.

Potilaat, jotka saavat 300 mg:n ylläpitoannoksia

Jos yksi tai useita annoksia jää väliin, väliin jäänyt annos on annettava mahdollisimman pian ja sitten on jatkettava ihon alle annettavaa 300 mg:n annosta koskevan tavanomaisen viikoittaisen hoitoaikataulun noudattamista (samaa aikataulua kuin ennen annoksen väliin jäämistä tai uutta aikataulua, joka perustuu väliin jääneen annoksen antopäivämäärään).

Hympavzi-hoitoon siirtyminen

Siirtyminen ennaltaehkäisevänä hoitona annettavasta hyytymistekijäkorvaushoidosta tai vasta-aineen ohittavista aineista Hympavzi-hoitoon: Ennen Hympavzi-hoidon aloittamista potilaan pitää lopettaa hyytymistekijäkonsentraattihoito (hyytymistekijä VIII- tai hyytymistekijä IX -konsentraatti) tai vasta-aineen ohittavilla aineilla (esim. rekombinantti FVIIa [rFVIIa] tai aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti [aPCC]) annettava hoito. Potilas voi aloittaa Hympavzi-hoidon milloin tahansa hyytymistekijäkonsentraatin tai vasta-aineen ohittavien aineiden käytön lopettamisen jälkeen.

Siirtyminen ei-hyytymistekijäperäisistä hemofiliaalääkkeistä Hympavzi-valmisteen käyttöön: Muista ei-hyytymistekijäperäisistä lääkevalmisteista marstasimabihoitoon siirtymisen ohjeistamiseksi ei ole saatavilla kliinisiä tutkimustietoja. Lääkkeetöntä jaksoa ei ole tutkittu, mutta yksi tapa on pitää edellisen lääkevalmisteen jälkeen valmistetiedoissa mainitun puoliintumisajan perusteella riittävä lääkkeetön jakso (vähintään viisi puoliintumisaikaa) ennen Hympavzi-hoidon aloittamista. Hemostaasin tukeminen hyytymistekijäkonsentraatilla tai vasta-aineen ohittavilla aineilla voi olla tarpeen siirryttäessä muista ei-hyytymistekijäperäisistä hemofiliaalääkkeistä Hympavzi-hoitoon.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole suositeltavaa muuttaa (ks. kohta 5.2). Marstasimabia ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole suositeltavaa muuttaa (ks. kohta 5.2). Marstasimabia ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei ole suositeltavaa muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Hympavzi-valmistetta ei pidä käyttää alle 1-vuotiaille lapsille mahdollisten turvallisuuden liittyvien seikkojen vuoksi. Marstasimabin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Marstasimabin turvallisuutta ja tehoa alle 35 kg:n painoisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Perioperatiivinen hoito

Marstasimabin turvallisuutta ja tehoa kirurgian yhteydessä ei ole varsinaisesti arvioitu. Potilaille on tehty pieniä kirurgisia toimenpiteitä kliinisten tutkimusten aikana lopettamatta ennaltaehkäisevää Hympavzi-hoitoa.

Suurten leikkausten yhteydessä on suositeltavaa keskeyttää Hympavzi-hoito vähintään 7 päivää ennen leikkausta ja aloittaa hoito hyytymistekijäkonsentraatilla tai vasta-aineen ohittavalla aineella paikallisen hoitokäytännön mukaisesti sekä ryhtyä toimenpiteisiin perioperatiivisena aikana mahdollisesti kohonneen laskimotromboosin riskin pienentämiseksi. Annostusohjeet hemofiliapotilaille, joille tehdään suuri leikkaus, on tarkistettava hyytymistekijäkonsentraatin tai vasta-aineen ohittavan aineen valmistetiedoista. Hympavzi-hoidon jatkamisessa pitää huomioida potilaan kliininen yleisstatus, mukaan lukien leikkauksen jälkeiset tromboemboliset riskitekijät, sekä muiden hemostaattisten valmisteiden ja muiden samanaikaisten lääkevalmisteiden käyttö (ks. edellä kohta Annoksen jääminen väliin).

Immunologisen toleranssin induktio (ITI)

Marstasimabin turvallisuutta ja tehoa ITI-hoitoa parhaillaan saavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu, eikä tietoja ole saatavilla.

Antotapa

Hympavzi on tarkoitettu annettavaksi vain ihon alle.

Hympavzi on tarkoitettu annettavaksi terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa. Saatuaan asianmukaisen opastuksen ihonalaisen annon injektiotekniikkaan potilas tai potilasta hoitava henkilö voi injisoida lääkevalmisteen, jos terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen asianmukaiseksi.

Ennen ihon alle antamista Hympavzi voidaan ottaa jääkaapista ja sen voidaan antaa lämmitetty huoneenlämpöiseksi kartonkikotelossa suoralta auringonvalolta suojattuna noin 15–30 minuutin ajan (ks. kohdat 6.4 ja 6.6). Lääkevalmistetta ei pidä lämmittää millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.

Suositteluja injektiokohtia ovat vatsa (vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta) ja reisi. Tarvittaessa voidaan käyttää myös muita injektiokohtia. Hympavzi-valmisteen saa antaa olkavarteen (vain esitäytetyllä ruiskulla) ja pakaraan (vain esitäytetyllä kynällä) vain potilasta hoitava henkilö tai terveydenhuollon ammattilainen. Lääkevalmistetta ei pidä antaa luisille alueille eikä alueille, joiden ihossa on mustelma, punoitusta, aristusta tai kovettuma, eikä alueille, joilla on arpia tai venytysjuovia.

300 mg:n latausannosta annettaessa kumpikin kahdesta 150 mg:n Hympavzi-injektiosta pitää antaa eri injektiokohtiin.

Injektiokohtaa suositellaan vaihtamaan jokaisella injektion antokerralla.

Hympavzi-valmistetta ei pidä injisoida verisuoneen eikä lihakseen.

Muut ihon alle annettavat lääkevalmisteet pitää Hympavzi-hoidon aikana injisoida mieluiten toiseen anatomiseen kohtaan.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen antamiseen on annettu kohdassa 6.6 ja pakkausselosteen lopussa olevassa käyttöohjeessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilaan tietoihin.

Tromboemboliset tapahtumat

Kudostekijätien estäjän (TFPI) estyminen saattaa tehostaa potilaan veren hyytymistä ja siten osaltaan vaikuttaa potilaan yksilölliseen monitekijäiseen tromboembolisten tapahtumien riskiin. Valtimon ja laskimon tromboottisia tapahtumia, mukaan lukien emboliaa, raportoitiin marstasimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tapahtumia ilmeni henkilöillä, joilla oli useita tromboembolian riskitekijöitä. Seuraavilla potilailla saattaa olla suurentunut tromboembolisten tapahtumien riski tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä:

- potilaalla anamneesissa sepelvaltimotauti, laskimo- tai valtimotromboosi tai iskeeminen sairaus
- potilaalla tunnettuja tromboemolian riskitekijöitä, mukaan lukien mm. geneettisiä protromboottisia ominaisuuksia (kuten hyytymistekijä V Leiden), potilaalla pitkiä liikkumattomuusjaksoja tai potilas on lihava tai tupakoi
- potilaalla akuutti vaikea-asteinen sairaus, johon liittyy lisääntynyt kudostekijän ilmentyminen (esim. vakava infektio, sepsis, trauma, murskavamma, syöpä).
- potilas saa hoitoa perioperatiivisesti ja/tai hänelle tehdään leikkaus (ks. kohta 4.2). Perioperatiivisessa tilanteessa Hymravzi-valmisteiden samanaikainen käyttö muiden hemostaattisten aineiden kanssa voi suurentaa tromboosin riskiä.

Marstasimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa aiempia tromboembolisia tapahtumia (ks. kohta 5.1), ja akuuttia vaikea-asteista sairautta sairastavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta.

Hymravzi-valmisteiden käytön hyödyt ja riskit potilaille, joilla on anamneesissa tromboembolisia tapahtumia, joilla on tunnettuja tromboemolian riskitekijöitä tai joilla on parhaillaan jokin akuutti vaikea-asteinen sairaus, on otettava huomioon. Tromboembolisessa riskissä olevia potilaita pitää seurata tromboosin varhaisvaiheen oireiden havaitsemiseksi, ja tromboembolioita ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin pitää ryhtyä voimassa olevien suositusten ja hoitokäytännön mukaisesti. Ennaltaehkäisevä Hymravzi-hoito pitää keskeyttää, jos tromboemboliaan sopivia diagnostisia löydöksiä ilmenee, ja potilaita on hoidettava kliinisen tarpeen mukaan.

Kudostekijätien estäjää estävien valmisteiden, mukaan lukien marstasimabin, käyttöön on liittynyt tromboembolisten komplikaatioiden kehittymistä, kun potilas on lähiaikana altistunut muille hemostaattisille aineille (eli vasta-aineen ohittaville aineille). Hyytymistekijä VIII- ja hyytymistekijä IX -valmisteiden ja vasta-aineen ohittavien aineiden antaminen marstasimabia saaville potilaille hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon on ollut turvallista. Jos hyytymistekijä VIII- tai hyytymistekijä IX -valmisteiden tai vasta-aineen ohittavien aineiden anto ennaltaehkäisevää Hymravzi-hoitoa saaville potilaille on aiheellista, niitä suositellaan antamaan valmistetietojen mukainen pienin vaikuttava annos. Potilaille on kerrottava tromboembolisten tapahtumien oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava niiden havaitsemiseksi. Tromboembolisia tapahtumia epäiltäessä Hymravzi-hoito on lopetettava ja on aloitettava asianmukainen lääkinhoito.

Ohjeet hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon

Hymravzi-hoitoa saavilla potilailla hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon voidaan antaa hyytymistekijä VIII- ja hyytymistekijä IX -valmisteita tai vasta-aineen ohittavia aineita (esim. rFVIIa tai aPCC). Näiden verenvuotojen hoitoon ei pidä antaa ylimääräisiä Hymravzi-annoksia. Terveystieteiden ammattilaisen pitää tarvittaessa kertoa kullekin potilaalle ja/tai potilasta hoitavalle henkilölle ennaltaehkäisevän Hymravzi-hoidon aikana käytettävä hyytymistekijäkonsentraattien tai vasta-aineen ohittavien aineiden annos ja hoito-ohjelma.

Kun hoidosta huolimatta ilmeneviä verenvuotoja hoidetaan hyytymistekijä VIII- ja hyytymistekijä IX -valmisteilla tai vasta-aineen ohittavilla aineilla, suositellaan antamaan valmistetietojen mukainen pienin vaikuttava annos. Terveystieteiden ammattilaisten on katsottava käytettävän hyytymistekijäkonsentraatin tai vasta-aineen ohittavan aineen valmistetiedot. rFVIIa-hoidossa suositeltu enimmäisannos on 90 mikrog/kg/annos ja enimmäisantotiheys on 2 tunnin välein. aPCC-hoidossa suositeltu enimmäisannos on 100 yksikköä/kg 24 tunnin aikana.

Yliherkkyysoireet

Marstasimabia saaville potilaille on ilmaantunut ihoreaktioina ihottumaa ja kutinaa, jotka saattavat viitata yliherkkyyteen lääkkeelle (ks. kohta 4.8). Jos Hymravzi-hoitoa saavalle potilaalle kehittyy vaikea-asteinen yliherkkyysoire, potilasta on ohjeistettava lopettamaan Hymravzi-hoito ja hakeutumaan kiireellisesti päivystyspoliklinikalle.

Marstasimabin vaikutukset hyytymiskokeisiin

Marstasimabihoidosta ei aiheudu kliinisesti merkittäviä muutoksia tavanomaisiin hyytymismittareihin, mukaan lukien aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT) ja protrombiiniaikaan (PT).

Apuaineet

Polysorbaatti

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä. Polysorbaatti 80 voi aiheuttaa yliherkkyysoireita.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Marstasimabilla ei ole tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Prekliinisiä farmakodynamiikkaa koskevia lääkkeiden *in vitro* -yhteisvaikutustutkimuksia on tehty, ja ne puoltavat marstasimabin samanaikaista käyttöä vasta-aineen ohittavien aineiden (esim. rFVIIa tai aPCC) kanssa hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon. Kun marstasimabi yhdistettiin rFVIIa:han tai aPCC:hen (A- tai B-hemofiliapotilaalta saadussa plasmassa, jossa vasta-aineita), trombiinin muodostuminen lisääntyi verrattuna pelkkään marstasimabiin, eikä trombiinin huippupitoisuus ollut suurempi kuin pelkällä marstasimabilla käsitellyssä plasmassa, joka oli saatu hemofiliaa sairastamattomilta henkilöiltä. Joissakin tapauksissa trombiinitasot olivat normaaliplasmalle (saatu hemofiliaa sairastamattomilta henkilöiltä) raportoituja vaihteluvälejä vastaavalla tasolla.

Myös prekliiniset farmakodynamiikkaa koskeneet lääkkeiden *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset rotilla, joiden FVIII- ja FIX-pitoisuudet olivat normaalit, puoltavat marstasimabin samanaikaista käyttöä rFVIIa- tai aPCC-valmisteen kanssa hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoidossa siten, että rFVIIa-valmistetta annetaan kliinisenä enimmäisannoksena ≤ 90 mikrog/kg ja aPCC-valmistetta kliinisenä enimmäisannoksena 100 yksikköä/kg. Käytettäessä suuria rFVIIa-annoksia rotille, joiden hemostaasi oli normaali, havaittiin keuhkoissa ja injektio kohdassa ilmenevien akuuttien trombien ja embolusten lisääntyneen ilmaantuvuus ja/tai vaikeusaste (ks. kohta 5.3).

Ohjeet hyytymistekijäkonsentraattien tai vasta-aineen ohittavien aineiden käytöstä hoidosta huolimatta ilmenevien verenvuotojen hoitoon potilailla, jotka saavat ennaltaehkäisevää marstasimabihoitoa, ks. kohta 4.4.

Marstasimabi on monoklonaalinen vasta-aine (mAb), joten se oletettavasti poistuu elimistöstä kataboliareittien kautta. Siten on epätodennäköistä, että muiden kuin kataboliareittien kautta elimistöstä poistuvat samanaikaisesti käytettävät lääkkeet vaikuttaisivat yhteisvaikutuksena marstasimabin puhdistumaan. Biologisella valmisteella, kuten marstasimabilla, ei oletettavasti ole myöskään epäsuoraa vaikutusta sytokromi P450 -entsyymien ilmentymiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Hympravzi-hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan sen käytön lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Marstasimabin käyttöä raskauden aikana ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Marstasimabilla ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita. Ei tiedetä, voiko raskaana olevalle naiselle annettu

Hympavzi vahingoittaa sikiötä tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Hympavzi-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle aiheutuva riski, kun otetaan huomioon, että tromboosiriski on raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen suurentunut ja että monet raskauskomplikaatiot liittyvät lisääntyneeseen disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC-oireyhtymän) riskiin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö marstasimabi ihmisillä äidinmaitoon. Tutkimuksia, joissa arvioitaisiin marstasimabin vaikutusta maidontuotantoon tai sen erittymistä äidinmaitoon, ei ole tehty. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän äidinmaitoon muutamana ensimmäisenä synnytyksen jälkeisenä päivänä, mutta pitoisuus pienenee vähäiseksi pian tämän jälkeen. Imetettyyn vauvaan kohdistuvaa riskiä tänä lyhyenä aikana ei voida sulkea pois. Tämän jälkeen marstasimabia voidaan käyttää imetyksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ihmisten hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa. Siten marstasimabin vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hympavzi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Marstasimabin yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin yhdistettyihin tietoihin. Vakavin marstasimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitu lääkkeen haittavaikutus oli tromboosi (0,6 %) (ks. kohta 4.4).

Marstasimabihoidon jälkeen yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat injeksiokohdan reaktiot (11,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt turvallisuutta koskevat tiedot perustuvat turvallisuutta ja tehoa koskeneesta faasin 3 BASIS-tutkimuksesta sekä avoimeen jatkotutkimukseen jatkaneista potilaista saatuihin yhdistettyihin tietoihin (ks. kohta 5.1). Tiedot faasin 3 pivotaalitutkimuksen 12 kuukauden aktiivihoidojaksosta kuvastavat 167 miespotilaan marstasimabialtistusta, kun he saivat marstasimabia kerran viikossa; nämä 167 miespotilasta sairastivat A- tai B-hemofiliaa ja heillä joko oli vasta-aineita (30,5 %) tai ei ollut vasta-aineita (69,5 %). Näistä 167 potilaasta 135 (80,8 %) oli aikuisia (vähintään 18-vuotiaita) ja 32 (19,2 %) oli nuoria (12 – < 18-vuotiaita). Yhteensä 154 potilasta 159 potilaasta, jotka olivat olleet mukana 12 kuukauden hoitajaksossa sen loppuun saakka, tulivat sen jälkeen mukaan meneillään olevaan avoimeen jatkotutkimukseen. Altistuksen kokonaiskeston mediaani oli 1 225 päivää (vaihteluväli 28–1 659 päivää).

Taulukossa 1 esitetään tiivistelmä ennaltaehkäisevää marstasimabihoitoa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä olevassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai esiintyvyyden tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky ^a	Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio Tromboemboliset tapahtumat (tromboosi ^b)	Yleinen Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma ^c Kutina	Yleinen Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot ^c	Hyvin yleinen

- a. päänsärky kattaa sekä päänsärlyn että migreenin.
b. avoimessa jatkotutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset.
c. ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan reaktiot

Yhteensä 19 (11,4 %) marstasimabia saanutta potilasta raportoi injektiokohdan reaktioita. Valtaosa marstasimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaituista injektiokohdan reaktioista oli ohimeneviä, ja niiden raportoitiin olleen vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan reaktiot eivät johtaneet annosmuutoksiin eivätkä hoidon lopettamiseen. Injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan mustelma, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan hematooma, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan kovettuma, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan kipu, injektiokohdan kutina ja injektiokohdan turpoaminen.

Ihottuma

Yhteensä 6 (3,6 %) marstasimabia saanutta potilasta raportoi ihottumaa.

Yhdelle vaikea-asteista B-hemofiliaa sairastavalle potilaalle, jolla oli vasta-aineita ja anamneesissa allerginen reaktio eksogeeniselle hyytymistekijä IX:lle, ilmaantui vaikea-asteista ihottumaa noin 9 kuukauden aikapisteessä. Potilas tarvitsi pitkäaikaisen suun kautta otettavan kortikosteroidikuurin, jotta reaktio hävisi, ja potilaan marstasimabihoito lopetettiin.

Pediatriset potilaat

Tutkittu pediatrien potilasjoukko käsittää yhteensä 32 nuorta potilasta (iältään 12 – < 18 vuotta). Marstasimabin turvallisuusprofiili oli nuorilla ja aikuisilla yleisesti yhdenmukainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Marstasimabiyliannoksesta on vähän kokemusta.

Pienellä joukolla aikuisia potilaita, joiden paino oli ≥ 50 kg ja joiden marstasimabialtistus 450 mg:n viikottaisina ihonalaisina annoksina varhaisen vaiheen tutkimuksissa kesti enimmillään 3 kuukautta, ei

ilmennyt vakavia haittatapahtumia. Kyse oli kuitenkin pienestä ryhmästä, eikä suurten pitkäaikaisaltistusten vaikutuksia tunneta. Suositeltua suurempien annosten saaminen voi johtaa veren lisääntyneeseen hyytymistaipumukseen.

Tahattomasti yliannoksen saaneiden potilaiden pitää ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, ja heidän vointiaan on seurattava tarkoin. Yliannoksen yhteydessä potilasta suositellaan seuraamaan haittavaikutusten ja/tai veren lisääntyneen hyytymistaipumuksen mahdollisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden asianmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

Pediatriset potilaat

Älttäen 12–17-vuotiailla < 50 kg:n painoisilla nuorilla ei ole tutkittu yli 150 mg:n annoksia viikossa. Pediatrisilla potilailla ei ole raportoitu yliannostuksia. Edellä kuvatut toimet soveltuvat pediatristen potilaiden yliannostuksen hoitoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hyytymistä edistävät lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX11

Vaikutusmekanismi

Marstasimabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Se kohdentuu ulkoisen hyytymiskaskadin ensisijaisen estäjän eli kudostekijätien estäjän (TFPI) Kunitz-domeeniin 2 (K2). Kudostekijätien estäjä sitoutuu aluksi toisen Kunitz-estäjädomeenin (K2) välityksellä hyytymistekijä Xa:n aktiiviseen kohtaan ja estää sen toimintaa. Marstasimabin vaikutus, joka neutraloi kudostekijätien estäjän estävää aktiivisuutta, voi tehostaa ulkoista reittiä ja ohittaa veren hyytymisen sisäisen reitin puutokset lisäämällä trombiinin muodostumista lisäävää ja hemostaasia edistävää vapaata hyytymistekijä Xa:ta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Marstasimabin antaminen hemofiliapotilaille, joilla on tai ei ole vasta-aineita, lisää kudostekijätien estäjää estävän mekanisminsa mukaisesti kudostekijätien kokonaisestäjää ja trombiinin muodostumisen myöhemmän vaiheen biomarkkereita, kuten protrombiinifragmentteja 1+2, trombiinin huippupitoisuutta ja D-dimeeriä. Nämä muutokset olivat hoidon lopettamisen jälkeen kumoutuvia. Faasin 3 tutkimuksessa raportoitiin D-dimeerin ja protrombiinifragmenttien 1+2 arvojen satunnaista tai ohimenevää suurenemista fysiologisia arvoja suuremmiksi. Tähän ei liittynyt turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Kun marstasimabia oli annettu viikoittain ihon alle, farmakodynaamisissa vaikutuksissa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja niiden hemofiliaa sairastavien tutkittavien välillä, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tutkimukset aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla oli A-hemofilia ja ei ollut FVIII:n vasta-aineita tai joilla oli B-hemofilia ja ei ollut FIX:n vasta-aineita

Potilaat (ikä \geq 12 vuotta ja paino \geq 35 kg), joilla oli A-hemofilia ja ei ollut vasta-aineita tai joilla oli B-hemofilia ja ei ollut vasta-aineita (tutkimus B7841005)

Faasin 3 pivotaalitutkimus oli yksisuuntainen, avoin, ristikkäisasetelmalla toteutettu monikeskustutkimus, jossa oli mukana kohortti, johon kuuluvilla potilailla ei ollut vasta-aineita. Kohortissa oli mukana 116 aikuista ja nuorta poikaa/miestä (ikä vähintään 12 vuotta ja paino \geq 35 kg), joilla oli vaikea-asteinen A-hemofilia ja ei ollut FVIII:n vasta-aineita tai joilla oli vaikea-asteinen

B-hemofilia ja ei ollut FIX:n vasta-aineita. Nämä tutkittavat olivat aiemmin saaneet tarvittaessa (N = 33) tai ennaltaehkäisevänä hoitona (N = 83) FVIII:aa tai FIX:ää. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet tai parhaillaan saivat hoitoa seuraaviin sairauksiin tai joilla oli seuraavia sairauksia anamneesissa: sepelvaltimotauti, laskimo- tai valtimotromboosi tai iskeeminen sairaus.

Kohortille, johon kuuluvilla potilailla ei ollut vasta-aineita, oli tyypillistä vaikea-asteisten verenvuotojen fenotyyppi. Kuuden kuukauden pituisessa havainnoivassa vaiheessa vuosittaisten vuototapausten määrän keskiarvo ennen siirtymistä viikoittaiseen ennaltaehkäisevään marstasimabihoitoon oli hoitoa tarvittaessa saaneilla 39,86 ja ennaltaehkäisevää hoitoa saaneilla 7,90. Hoitoa tarvittaessa saaneiden potilaiden kohortissa kaikilla (100 %) potilailla oli tutkimukseen mukaan tullessaan yksi tai sitä useampia kohdeniveliä ja 36,4 %:lla oli tutkimukseen mukaan tullessaan kolme tai sitä useampia kohdeniveliä. Säännöllistä ennaltaehkäisevää hoitoa saaneiden kohortissa 55,4 %:lla potilaista oli tutkimukseen mukaan tullessaan yksi tai sitä useampia kohdeniveliä ja 15,7 %:lla oli tutkimukseen mukaan tullessaan kolme tai sitä useampia kohdeniveliä.

Potilaat saivat kuuden kuukauden pituisessa havainnoivassa jaksossa hyytymistekijäkorvaushoitoa joko tarvittaessa tai säännöllisenä ennaltaehkäisevänä hoitona, minkä jälkeen potilaat saivat aluksi 300 mg:n latausannoksen marstasimabia ja sen jälkeen 150 mg:n ylläpitoannoksia kerran viikossa 12 kuukauden ajan. Marstasimabiannoksen suurentaminen 300 mg:aan kerran viikossa oli sallittua 6 kuukauden hoidon jälkeen, jos potilaan paino oli ≥ 50 kg ja hänellä oli ollut hoidosta huolimatta kaksi tai sitä useampia verenvuotoja. Neljällätoista (12,1 %) potilaalla 116 potilaasta, jotka saivat marstasimabia vähintään 6 kuukauden ajan, ylläpitoannosta suurennettiin.

Keskimääräinen ikä eri hoitoryhmissä oli 32,4 vuotta (vähintään 13, enintään 66); 16,4 % potilaista oli 12 – < 18-vuotiaita ja 83,6 % oli ≥ 18 -vuotiaita, 100 % oli poikia/miehiä. Tässä kohortissa, johon kuuluvilla potilailla ei ollut vasta-aineita, 48,3 % potilaista oli valkoihoisia, 50,0 % oli aasialaisia, 0,9 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 0,9 %:sta tieto etnisestä taustasta puuttui; 10,3 % potilaista identifioitui latinalaisamerikkalaisiksi. Yhdelläkään potilaalla ei ollut vasta-aineita (78,4 %:lla A-hemofilia, 21,6 %:lla B-hemofilia).

Tämän tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli verrata aktiivisen hoitajakson aikana annettua ennaltaehkäisevää marstasimabihoitoa havainnoivan jakson aikana annettuun hyytymistekijäkorvaushoitoon, mitattuna hoidettuja verenvuotoja koskevalla vuosittaisella vuototapausten määrällä. Muita keskeisiä tehoa koskevia tavoitteita tutkimuksessa olivat ennaltaehkäisevän marstasimabihoidon arviointi verrattuna säännölliseen ennaltaehkäisevään hyytymistekijäkorvaushoitoon, mitattuna spontaanien verenvuotojen, nivelverenvuotojen, kohdenivelen verenvuotojen ja kaikkien verenvuotojen ilmaantuvuudella, sekä potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun arviointi (HRQoL).

Taulukossa 2 esitetään ennaltaehkäisevän marstasimabihoidon tehoa koskevat tulokset säännölliseen ennaltaehkäisevään hyytymistekijäkorvaushoitoon verrattuna. Marstasimabi todettiin hoidettuja verenvuotoja koskevalla vuosittaisella vuototapausten määrällä mitattuna vähintään samanveroiseksi (non-inferiority) ja tilastollisesti paremmaksi kuin säännöllinen ennaltaehkäisevä hyytymistekijäkorvaushoito.

Taulukko 2. Vuosittaisten vuototapausten määrän vertailu ennaltaehkäisevän Hymjavzi-hoidon ja aiemman säännöllisen ennaltaehkäisevän hyytymistekijäkorvaushoidon välillä ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla ei ole hyytymistekijä VIII:n tai hyytymistekijä IX:n vasta-aineita

Päätetapahtumat testaushierarkiajärjestyksessä	Säännöllinen ennaltaehkäisevä hyytymistekijäkorvaushoito 6 kuukauden havainnoivan jakson aikana (N = 83)	Ennaltaehkäisevä Hymjavzi-hoito 12 kuukauden aktiivisen hoitajakson aikana (N = 83)
Hoidettuja verenvuotoja (ensisijainen)		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	7,90 (5,14–10,66)	5,09 (3,40–6,78)
Ero säännölliseen ennaltaehkäisevään hoitoon (95 %:n luottamusväli)	-2,81 (-5,42 – -0,20) p-arvo = 0,0349*	
Potilaat, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontaaneja verenvuotoja, hoidetut		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	5,89 (3,57–8,22)	3,78 (2,25–5,31)
Ero säännölliseen ennaltaehkäisevään hoitoon (95 %:n luottamusväli)	-2,11 (-4,26–0,03) Vähintään samanveroisuus (non-inferiority)*	
Nivelverenvuotoja, hoidetut		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	5,69 (3,36–8,02)	4,13 (2,59–5,67)
Ero säännölliseen ennaltaehkäisevään hoitoon (95 %:n luottamusväli)	-1,55 (-3,73–0,62) Vähintään samanveroisuus (non-inferiority)*	
Verenvuotoja yhteensä, hoidetut ja hoitamattomat		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	8,90 (6,02–11,77)	5,98 (4,14–7,82)
Ero säännölliseen ennaltaehkäisevään hoitoon (95 %:n luottamusväli)	-2,91 (-5,66 – -0,17) Vähintään samanveroisuus (non-inferiority)*	
Kohdenivelen verenvuotoja, hoidetut		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	3,37 (1,60–5,15)	2,51 (1,26–3,76)
Ero säännölliseen ennaltaehkäisevään hoitoon (95 %:n luottamusväli)	-0,87 (-2,42–0,69) Vähintään samanveroisuus (non-inferiority)*	

*Kriteeri täyttynyt (vähintään samanveroisuus [non-inferiority] / p-arvo, jos paremmuus tavoitettu)

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) kriteeri (eron 95 %:n luottamusvälin yläraja) oli hoidettujen verenvuotojen, spontaanien verenvuotojen ja nivelverenvuotojen osalta 2,5, kohdenivelen verenvuotojen osalta 1,2 ja kaikkien verenvuotojen osalta 2,9. Jos vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) kriteeri täyttyi, seuraavaksi testattiin paremmuus, joka varmistui, jos luottamusväli ei ollut nolla.
- p-arvo koskee paremmuuden testausta.

- Vuosittaisten vuototapausten määrän arvioitu keskiarvo, ero ja luottamusvälit perustuvat negatiiviseen binomiregressiomalliin.
- Verenvuotoja koskevat määritelmät muokattiin ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteerien perusteella.
- Hoidetut verenvuodot = FVIII:lla tai FIX:llä hoidetut verenvuodot
- Kaikki verenvuodot = FVIII:lla tai FIX:llä hoidetut ja hoitamattomat verenvuodot

Tutkimuksen B7841007 välianalyysi (kohortti, johon kuuluvilla potilailla ei ollut vasta-aineita)

Faasin 3 pivotaalitutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa 107 potilasta sai marstasimabia B7841005-tutkimukseen osallistumisen aikana varmistettuina annoksina (eli 150 mg tai 300 mg ihon alle kerran viikossa) enimmillään 43 lisäkuukauden (keskimäärin 31 kuukauden) ajan, jolloin marstasimabin pitkäaikaisen tehon osoitettiin säilyvän.

Ennaltaehkäisevän marstasimabihoidon arvioimiseksi ajan kuluessa tehtiin deskriptiivisiä analyysejä. Hoidettujen verenvuotojen vuosittaisten vuototapausten määrää koskeva malliin perustuva keskiarvo ja muut deskriptiiviset yhteenvedot esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Vuosittaisten vuototapausten määrä ajan kuluessa ennaltaehkäisevässä Hympravzi-hoidossa ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla ei ole hyytymistekijä VIII:n tai hyytymistekijä IX:n vasta-aineita

Päätetapahtuma	Ajanjakso B7841007-tutkimuksen avoimen jatkovaiheen aikana*			
	1. vuosi (N = 107)	2. vuosi (N = 103)	≥ 3 . vuosi (N = 96)	Yhteensä (N = 107)
Hoidetut verenvuodot				
Vuosittaisten vuototapausten määrän keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	3,17 (2,32–4,32)	2,53 (1,87–3,43)	1,81 (1,31–2,52)	2,95 (2,21–3,94)
Vuosittaisten vuototapausten määrän mediaani (kvartiiliväli)	1,00 (0,00–5,00)	1,00 (0,00–3,00)	0,00 (0,00–2,66)	0,94 (0,35–4,40)

* Marstasimabia B7841007-tutkimuksen aikana enimmillään 43 lisäkuukauden (keskimäärin 31 kuukautta) ajan saaneet potilaat.

1. vuosi: päivät 1–365; 2. vuosi: päivät 366–730; ≥ 3 . vuosi: päivä 731 – tietojen keruun katkaisujankokohda 43. kuukauden kohdalla.

- Vuosittaisten vuototapausten määrän arvioitu keskiarvo ja luottamusvälit perustuvat negatiiviseen binomiregressiomalliin.
- Vuosittaisten vuototapausten määrän mediaani ja kvartiiliväli, 25.–75. prosenttiilit perustuvat deskriptiiviseen yhteenvedon.
- N = niiden potilaiden lukumäärä, joista kunakin ajanjaksona oli tietoja analyysia varten.

Kliiniset tutkimukset aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla oli A-hemofilia ja FVIII:n vasta-aineita tai joilla oli B-hemofilia ja FIX:n vasta-aineita

Potilaat (ikä ≥ 12 vuotta ja paino ≥ 35 kg), joilla oli A-hemofilia ja vasta-aineita tai joilla oli B-hemofilia ja vasta-aineita (tutkimus B7841005)

Faasin 3 pivotaalitutkimus oli yksisuuntainen, avoin, ristikkäisasetelmalla toteutettu monikeskustutkimus, jossa oli mukana kohortti, johon kuuluvilla potilailla oli vasta-aineita. Kohortissa oli mukana 51 aikuista ja nuorta poikaa/miestä (ikä vähintään 12 vuotta ja paino ≥ 35 kg), joilla oli vaikea-asteinen A-hemofilia ja FVIII:n vasta-aineita tai joilla oli vaikea-asteinen B-hemofilia ja FIX:n vasta-aineita. Nämä tutkittavat olivat aiemmin saaneet tarvittaessa (N = 48) tai ennaltaehkäisevänä hoitona (N = 3) vasta-aineen ohittavia aineita (rFVIIa tai aPCC). Kaikilla potilailla oli anamneesissa dokumentoituja vasta-aineita. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat

aiemmin saaneet tai parhaillaan saivat hoitoa seuraaviin sairauksiin tai joilla oli seuraavia sairauksia anamneesissa: sepevaltimotauti, laskimo- tai valtimotromboosi tai iskeeminen sairaus.

Potilaat saivat 6 kuukauden pituisen havainnoivan jakson jälkeen aluksi 300 mg:n latausannoksen marstasimabia ja sen jälkeen 150 mg:n ylläpitoannoksia marstasimabia kerran viikossa 12 kuukauden ajan. Marstasimabiannoksen suurentaminen 300 mg:aan kerran viikossa oli sallittua 6 kuukauden hoidon jälkeen, jos potilaan paino oli ≥ 50 kg ja hänellä oli ollut hoidosta huolimatta kaksi tai sitä useampia verenvuotoja. Neljällä (7,8 %) potilaalla 51 potilaasta, jotka saivat marstasimabia vähintään 6 kuukauden ajan, ylläpitoannosta suurennettiin.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli verrata aktiivisen hoitojakson aikana annettua ennaltaehkäisevää marstasimabihoitoa havainnoivan jakson aikana vasta-aineen ohittavilla aineilla tarvittaessa annettuun hoitoon, mitattuna hoidettuja verenvuotoja koskevalla vuosittaisella vuototapausten määrällä. Muita keskeisiä tehoa koskevia tavoitteita tutkimuksessa olivat ennaltaehkäisevän marstasimabihoidon arviointi verrattuna vasta-aineen ohittavilla aineilla tarvittaessa annettavaan hoitoon, mitattuna spontaanien verenvuotojen, nivelverenvuotojen, kohdenivelen verenvuotojen ja kaikkien verenvuotojen ilmaantuvuudella, sekä potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun arviointi (HRQoL).

Marstasimabilla hoidettujen 51 potilaan (78,4 %:lla A-hemofilia, 21,6 %:lla B-hemofilia) keskimääräinen ikä oli 27,7 vuotta (vähintään 12, enintään 75); 25,5 % potilaista oli 12 – < 18-vuotiaita ja 74,5 % oli ≥ 18 -vuotiaita, 100 % oli poikia/miehiä. Tässä kohortissa, johon kuuluvilla potilailla oli vasta-aineita, 29,4 % potilaista oli valkoihoisia, 54,9 % oli aasialaisia, 15,7 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 2,0 % potilaista identifioitui latinalaisamerikkalaisiksi.

Tutkimuslääkettä saaneista 51 potilaasta 48 potilasta oli aiemmin saanut vasta-aineen ohittavilla aineilla tarvittaessa annettavaa hoitoa ennen siirtymistä marstasimabihoitoon, ja tietoja näistä 48 potilaasta käytettiin ensisijaisessa tehon analyysissä. Tälle potilasjoukolle oli tyypillistä vaikeasteisten verenvuotojen fenotyyppi. Havainnoivassa vaiheessa hoidettuja verenvuotoja koskevan vuosittaisten vuototapausten määrän keskiarvo ennen siirtymistä viikoittaiseen ennaltaehkäisevään marstasimabihoitoon oli 19,78. Näistä 48 potilaasta 70,8 %:lla oli tutkimukseen mukaan tullessaan yksi tai sitä useampia kohdeniveliä ja 25,0 %:lla oli tutkimukseen mukaan tullessaan kolme tai sitä useampia kohdeniveliä.

Taulukossa 4 esitetään ennaltaehkäisevän marstasimabihoidon tehoa koskevat tulokset vasta-aineen ohittavilla aineilla tarvittaessa annettavaan hoitoon verrattuna. Hoidettujen verenvuotojen, spontaanien verenvuotojen, nivelverenvuotojen, kaikkien verenvuotojen ja kohdenivelen verenvuotojen ilmaantuvuuden osalta ennaltaehkäisevä marstasimabihoito osoitti paremmuuden verrattuna vasta-aineen ohittavilla aineilla tarvittaessa annettuun hoitoon.

Taulukko 4. Vuosittaisten vuototapausten määrän vertailu ennaltaehkäisevän Hymjavzi-hoidon ja vasta-aineen ohittavalla aineella tarvittaessa annettavan hoidon välillä ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla on hyytymistekijä VIII:n tai hyytymistekijä IX:n vasta-aineita

Päätetapahtumat testaushierarkiajärjestyksessä	Vasta-aineen ohittavalla aineella tarvittaessa annettava hoito 6 kuukauden havainnoivan jakson aikana (N = 48)	Ennaltaehkäisevä Hymjavzi-hoito 12 kuukauden aktiivisen hoitjakson aikana (N = 48)
Hoidettuja verenvuotoja (ensisijainen)		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	19,78 (16,12–24,27)	1,39 (0,85–2,29)
Suhdeluku verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,070 (0,042–0,118) < 0,0001	
Tutkittavat, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Spontaaneja verenvuotoja, hoidetut		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	15,27 (12,07–19,31)	0,87 (0,53–1,43)
Suhdeluku verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,057 (0,035–0,092) < 0,0001	
Nivelverenvuotoja, hoidetut		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	15,15 (11,87–19,34)	1,10 (0,59–2,04)
Suhdeluku verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,072 (0,038–0,138) < 0,0001	
Verenvuotoja yhteensä, hoidetut ja hoitamattomat		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	27,29 (22,54–33,03)	4,36 (2,65–7,18)
Suhdeluku verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,160 (0,102–0,249) < 0,0001	
Kohdenivelen verenvuotoja, hoidetut		
Vuosittaisten vuototapausten määrä, malliin perustuva (95 %:n luottamusväli)	6,30 (4,32–9,20)	0,79 (0,36–1,74)
Suhdeluku verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,126 (0,062–0,256) 0,0001	

- Kaksisuuntainen p-arvo nollahypoteesille, jonka mukaan suhdeluku = 0,5.
- Vuosittaisten vuototapausten määrän arvioitu keskiarvo, suhdeluku ja luottamusvälit perustuvat negatiiviseen binomiregressiomalliin.

- Verenvuotoja koskevat määritelmät muokattiin ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteerien perusteella.
- Hoidetut verenvuodot = vasta-aineen ohittavalla aineella hoidetut verenvuodot.
- Kaikki verenvuodot = vasta-aineen ohittavalla aineella hoidetut ja hoitamattomat verenvuodot.

Tutkimuksen B7841007 välianalyysi (kohortti, johon kuuluvilla potilailla oli vasta-aineita)

Faasin 3 pivotaalitutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa 47 potilasta sai marstasimabia B7841005-tutkimukseen osallistumisen aikana varmistettuina annoksina (eli 150 mg tai 300 mg ihon alle kerran viikossa) enimmillään 41 lisäkuukauden (keskimäärin 19 kuukauden) ajan, jolloin marstasimabin pitkäaikaisen tehon osoitettiin säilyvän.

Ennaltaehkäisevän marstasimabihoidon arvioimiseksi ajan kuluessa tehtiin deskriptiivisiä analyyskejä. Hoidettujen verenvuotojen vuosittaisten vuototapausten määrää koskeva malliin perustuva keskiarvo ja muut deskriptiiviset yhteenvedot esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. Vuosittaisten vuototapausten määrä ajan kuluessa ennaltaehkäisevässä Hympavzi-hoidossa ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla on hyytymistekijä VIII:n tai hyytymistekijä IX:n vasta-aineita

Päätetapahtuma	Ajanjakso B7841007-tutkimuksen avoimen jatkovaiheen aikana*			
	1. vuosi (N = 47)	2. vuosi (N = 32)	≥ 3 . vuosi (N = 14)	Yhteensä (N = 47)
Hoidetut verenvuodot				
Vuosittaisten vuototapausten määrän keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	1,20 (0,72–2,02)	1,16 (0,49–2,76)	0,42 (0,16–1,13)	1,19 (0,72–1,95)
Vuosittaisten vuototapausten määrän mediaani (kvartiiliväli)	0,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–1,21)	0,00 (0,00–0,94)	0,00 (0,00–1,18)

* Marstasimabia B7841007-tutkimuksen aikana enimmillään 41 lisäkuukauden (keskimäärin 19 kuukautta) ajan saaneet potilaat.

1. vuosi: päivät 1–365; 2. vuosi: päivät 366–730; ≥ 3 . vuosi: päivä 731 – tietojen keruun katkaisujankokohda 41. kuukauden kohdalla.

- Vuosittaisten vuototapausten määrän arvioitu keskiarvo ja luottamusvälit perustuvat negatiiviseen binomiregressiomalliin.
- Vuosittaisten vuototapausten määrän mediaani ja kvartiiliväli, 25.–75. prosenttiilit perustuvat deskriptiiviseen yhteenvetoon.
- N = niiden potilaiden lukumäärä, joista kunakin ajanjaksona oli tietoja analyysia varten.

Immunogeenisuus

Sen jälkeen, kun yhdistetyissä B7841005- ja B7841007-tutkimuksissa hemofiliapotilaille, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita, oli annettu ihon alle viikoittain marstasimabia vähintään yhden vuoden ajan, 39 potilaalle 167:sta (23,4 %) marstasimabihoitoa saaneesta potilaasta, joilta lääkevasta-aineet olivat arvioitavissa, oli kehittynyt lääkevasta-aineita. Lääkevasta-aineita kehittyi 25,2 %:lle (34/135) aikuispotilaista ja 15,6 %:lle (5/32) nuorista potilaista, 23,5 %:lle (12/51) potilaista, joilla oli vasta-aineita ja 23,3 %:lle (27/116) potilaista, joilla ei ollut vasta-aineita. Potilailla, joille lääkevasta-aineita kehittyi, lääkevasta-aineet olivat 67 %:lla (26/39) ohimeneviä ja 31 %:lla (12/39) pitkäaikaisia. 97 %:lla (38/39) potilaista lääkevasta-ainetitteri korjautui tutkimuksen päättymiseen mennessä. 4,8 %:lle (yhteensä 8/167 potilasta: 6/116 potilaalla ei ollut vasta-aineita ja 2/51 potilaalla oli vasta-aineita) marstasimabihoitoa saaneista potilaista, joilta lääkevasta-aineet olivat arvioitavissa, kehittyi tutkimuksen aikana neutraloivia vasta-aineita. Neutraloivat vasta-aineet olivat valtaosalla potilaista (87,5 %) ohimeneviä, eikä yhdelläkään potilaalla ollut neutraloivia vasta-aineita tutkimuksen päättyessä. Vaikka potilailla, joille kehittyi lääkevasta-aineita, raportoitiin hieman (noin 10–36 %)

pienempiä keskimääräisiä marstasimabipitoisuuksia kuin potilailla, joille lääkevasta-aineita ei kehittynyt, pitoisuudet olivat pitkälti samankaltaiset näiden kahden ryhmän välillä eikä lääkevasta-aineilla, mukaan lukien neutraloivilla vasta-aineilla, tunnistettu hoidon 12 kuukauden keston aikana minkäänlaista kliinisesti merkittävää vaikutusta marstasimabin turvallisuuteen tai tehoon. Marstasimabin turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan samankaltainen potilailla, joilla oli tai ei ollut lääkevasta-aineita (mukaan lukien neutraloivia vasta-aineita).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Hympavzi-valmisteen käytöstä synnyntäisen A-hemofilian ja synnyntäisen B-hemofilian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Marstasimabin farmakokinetiikkaa selvitettiin tilamallittoman analyysin avulla terveillä tutkittavilla sekä A-hemofiliaa ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita, sekä lisäksi populaatiofarmakokineettisellä analyysillä tietokannasta, joka koostui 287 tutkittavasta (224 hemofiliapotilasta, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita, ja 63 tervettä tutkittavaa), jotka olivat saaneet marstasimabiannoksia kerran viikossa ihon alle (30–450 mg) tai laskimoon (150 mg ja 440 mg).

Marstasimabin farmakokinetiikka oli epälineaarinen, ja AUC- ja C_{max} -arvoilla mitattu systeeminen marstasimabialtistus lisääntyi enemmän kuin suhteessa annokseen. Epälineaarinen farmakokinetiikka johtuu marstasimabin kohdevälitteisestä jakautumisesta (target mediated drug disposition, TMDD) ja pitoisuusriippuvaisesta epälinearisesta eliminaatiosta, kun marstasimabi sitoutuu endoteelin kudostekijätien estäjään.

Marstasimabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti oleellisia eroja niiden hemofiliapotilaiden välillä, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita.

Ihon alle viikoittain annettujen 150 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen marstasimabin vakaan tilan keskimääräinen kumulaatiokerroin oli noin 4–5 suhteessa ensimmäisestä annoksesta aiheutuvaan altistukseen. Marstasimabin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan oletettavasti noin 60. päivään mennessä eli ihon alle annettavaan 8. tai 9. annokseen mennessä, kun annoksia annetaan kerran viikossa. Ihon alle kerran viikossa annettavien 150 mg:n marstasimabiannosten keskimääräisten $C_{max,ss}$ -, $C_{min,ss}$ -, ja $C_{avg,ss}$ -arvojen populaatioestimaatit aikuisilla ja nuorilla esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Marstasimabin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa A-hemofiliaa ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita, kerran viikossa ihon alle annettujen 150 mg:n marstasimabiannosten jälkeen (latausannos 300 mg ihon alle)

Parametri	Aikuiset, joilla ei vasta-aineita	Aikuiset, joilla vasta-aineita	Nuoret, joilla ei vasta-aineita	Nuoret, joilla vasta-aineita
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	13 200 (95,5 %)	16 100 (77,9 %)	30 100 (74,5 %)	35 500 (69,0 %)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	17 700 (79,6 %)	21 900 (67,7 %)	37 300 (65,9 %)	44 700 (63,5 %)
$C_{avg,ss}$ (ng/ml)	16 100 (84,3 %)	19 800 (70,3 %)	34 800 (68,7 %)	41 400 (65,2 %)

- Tiedot esitetty aritmeettisena keskiarvona (variaatiokerroin, %).
- $C_{min,ss}$ = vakaan tilan pienin pitoisuus plasmassa; $C_{max,ss}$ = vakaan tilan suurin pitoisuus plasmassa; $C_{avg,ss}$ = vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus plasmassa

Imeytyminen

Useiden hemofiliapotilaille ihon alle annettujen marstasimabiannosten jälkeen T_{max} -arvon mediaani oli 23–59 tuntia. Ihon alle annetun marstasimabin biologiseksi hyötöosuudeksi arvioitiin

populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella noin 71 %. Marstasimabin biologisessa hyötyosuudessa ei havaittu kliinisesti oleellisia eroja, kun valmiste annettiin käsivarteen, reiteen tai vatsaan.

Jakautuminen

Marstasimabin vakaan tilan jakautumistilavuus hemofiliapotilailla oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 6,0 l. Tämä vähäinen ekstravaskulaarinen jakautuminen viittaa siihen, että marstasimabi pysyy intravaskulaaritallassa.

Biotransformaatio

Marstasimabilla ei ole tehty metaboliaa koskevia tutkimuksia. Molekyylipainoltaan glomerulussuodatuksen raja-arvon ylittävien muiden terapeuttisten proteiinien tavoin myös marstasimabi käy oletettavasti läpi proteolyyttisen katabolian ja reseptorivälitteisen puhdistuman. Marstasimabin puhdistuma tapahtuu kohdevälitteisen jakautumisen (TMDD) perusteella oletettavasti lisäksi myös kohdevälitteisen puhdistuman välityksellä marstasimabin ja kudostekijätien estäjän kompleksin muodostuessa.

Eliminaatio

Marstasimabilla ei ole tehty erittymistä koskevia tutkimuksia. Molekyylipainon perusteella marstasimabi hajoaa oletettavasti kataboloitumalla eikä sen oleteta poistuvan elimistöstä munuaisten kautta. Marstasimabin puhdistuma tapahtuu lineaaristen ja epälineaaristen mekanismien välityksellä. Marstasimabin lineaarinen puhdistuma useiden ihon alle annettujen annosten jälkeen ja populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella oli noin 0,017 l/h. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella oletetaan, että 90 % marstasimabista on eliminoitunut noin yhden kuukauden kuluttua viimeisestä annoksesta (aika, jolloin 50 % lääkkeestä on eliminoitunut, on noin 7–11 päivää [mediaani]).

Erityisryhmät

Paino, ikäryhmä, etninen tausta ja hemofiliatyypit

Vaikka paino oli marstasimabin farmakokinetiikkaa kuvaava tärkeä kovariaatti, ≥ 35 kg:n painoisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa painon perusteella. Marstasimabialtistukset (vakaan tilan AUC-, C_{\max} - ja C_{\min} -arvojen geometrinen keskiarvo) olivat 2,6–3,2 kertaa suuremmat nuorilla verrattuna aikuisiin hemofiliapotilaisiin. Nämä erot altistuksessa liittyvät kuitenkin valtaosin painoon. Nämä erot farmakokinetiikassa eivät näkyneet kliinisesti oleellisena erona myöhemmän vaiheen farmakodynaamisessa markkerissa eli trombiinin huippupitoisuudessa näiden kahden ryhmän välillä.

Hemofiliatyypin vaikutuksen marstasimabin farmakokinetiikkaan ei todettu olevan potilasjoukossa kliinisesti oleellinen.

Painoon perustuvan vakioinnin jälkeen etnistä taustaa (aasialainen tai muu kuin aasialainen) ei tunnistettu marstasimabin farmakokinetiikkaan vaikuttavaksi kovariaatiksi. Marstasimabin painon mukaan korjattu lineaarinen puhdistuma oli aasialaisilla tutkittavilla 26 % suurempi muihin kuin aasialaisiin tutkittaviin verrattuna. Eroa ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Tiedot ovat riittämättömiä, jotta mahdollisia eroja marstasimabialtistuksessa voitaisiin arvioida muiden etnisten taustojen osalta.

Kliinisissä marstasimabitutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin selvittää, onko altistuksessa eroa nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaishuuhdistumaa ei katsota monoklonaalisten vasta-aineiden eliminaation kannalta tärkeäksi niiden suuren koon vuoksi ja koska niiden suodattuminen glomerulusten kautta on tehottomaa.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta marstasimabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Kaikilla populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla A-hemofiliaa ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla oli normaali munuaisten toiminta ($N = 198$; $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) tai lievä munuaisten vajaatoiminta ($N = 25$; $eGFR 60-89$ ml/min/1,73 m²). Lievä munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut marstasimabin farmakokinetiikkaan. Marstasimabin käytöstä keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja saatavissa.

Marstasimabi on monoklonaalinen vasta-aine, jonka puhdistuma perustuu pikemminkin kataboliaan kuin erittymiseen munuaisten kautta. Sen vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei oletettavasti ole tarpeen muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta marstasimabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, sillä maksan vajaatoiminnan ei yleensä katsota olevan monoklonaalisten vasta-aineiden kannalta kliinisesti oleellinen.

Kaikilla kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla A-hemofiliaa ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla oli normaali maksan toiminta ($N = 204$; kokonaisbilirubiini ja ASAT \leq ULN) tai lievä maksan vajaatoiminta ($N = 20$; kokonaisbilirubiini $> 1 - \leq 1,5 \times$ ULN). Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut marstasimabin farmakokinetiikkaan. Marstasimabin käytöstä keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja saatavissa.

Marstasimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka poistuu elimistöstä pikemminkin katabolian kuin maksametabolian kautta. Sen vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei oletettavasti ole tarpeen muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mukaan lukien turvallisuutta koskevia farmakologisia päätapahtumia ja paikallista siedettävyyttä, koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla havaittiin ihon alle annetun injektion jälkeen injektiokohdassa korjautuvaa sekasoluista infiltraatiota, verenvuotoja ja nekroosia. Karsinogeenisuuden, mutageenisuuden tai alkion tai sikiön kehitykseen liittyvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Marstasimabi ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkion varhaisvaiheen kehitykseen, kun urosrotille annettiin toistuvasti enimmillään 1000 mg/kg/annos ja kun altistusmarginaali annettaessa 300 mg:n kliininen annos viikoittain ihon alle oli $212 \times$ altistus AUC-arvon perusteella.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Rotat, joiden hemostaasi oli normaali ja joille annettiin marstasimabia (50 mg/kg) samanaikaisesti rFVIIa:n kanssa, sietivät rFVIIa-annoksen 0,8 mg/kg, mutta suurempaan rFVIIa-annokseen (3 mg/kg) liittyi keuhkoissa ja injektiokohdassa havaittujen akuuttien trombiinien ja embolusten lisääntynyt ilmaantuvuus ja/tai vaikeusaste. Marstasimabin (30 mg/kg) antaminen samanaikaisesti aPCC:n (10–100 U/kg/vrk) kanssa rotille, joiden hemostaasi oli normaali, johti suurempiin keskimääräisiin trombiini-antitrombiinikompleksi-arvoihin ja verihiihtaleiden keskitilavuuteen kuin mitä havaittiin annettaessa pelkästään aPCC:tä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E 433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku tai esitötetty kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmiste voidaan poistaa jääkaappisäilytyksestä ja säilyttää alkuperäispakkauksessa yhden enintään 7 päivän jakson ajan huoneenlämmössä (enintään 30 °C). Lääkevalmistetta ei saa palauttaa jääkaappisäilytykseen. Lääkevalmiste on käytettävä tai hävitettävä ennen huoneenlämpösäilytysjakson päättymistä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

Yksi kartonkikotelo sisältää yhden kerta-annoksen sisältävän esitötetyn ruiskun (tyypin I lasia), jossa on männän tulppa (klooributyylilastomeeria) ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27G:n, ½ tuuman kiinteä neula sekä neulansuojus (lämpömuovautuvaa elastomeeria).

Yksi esitötetty ruisku sisältää 1 ml injektionestettä.

Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä

Hympavzi 150 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä on saatavana pakkauksessa, jossa on yksi kerta-annoksen sisältävä esitötetty kynä, ja monipakkauksessa, jossa on neljä kerta-annoksen sisältävää esitötettyä kynää (neljä yksittäispakkausta).

Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista ja siinä on männän tulppa (klooributyylilastomeeria) ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27G:n, ½ tuuman kiinteä neula sekä neulansuojus (lämpömuovautuvaa elastomeeria).

Yksi esitötetty kynä sisältää 1 ml injektionestettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Ei saa ravistaa.

Jotta injektio on miellyttävämpi, anna lääkevalmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi kartonkikotelossa suoralta auringonvalolta suojattuna noin 15–30 minuutin ajan.

Tarkista liuos silmämääräisesti ennen käyttöä. Hymvapzi on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Jos lääke on sameaa, tummankeltaista tai jos siinä on hiutaleita tai hiukkasia, sitä ei saa käyttää.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen valmisteluun ja antoon ovat pakkausselosteessa ja käyttöohjeissa.

Hymvapzi ei sisällä säilytysainetta, joten käyttämättä jäävä osa pitää hävittää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Hymvapzi 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
EU/1/24/1874/001

Hymvapzi 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
EU/1/24/1874/002 yksi esitäytetty kynä
EU/1/24/1874/003 neljä esitäytettyä kynää

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.