

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg marstacimab i 1 ml lösning.

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna

Varje förfylld penna innehåller 150 mg marstacimab i 1 ml lösning.

Marstacimab är en human monoklonal immunglobulin G-antikropp av typ 1 (IgG1) som produceras i CHO-celler (äggstocksceller från kinesisk hamster) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Hympavzi innehåller 0,2 mg polysorbat 80 per ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös till svagt gul lösning med pH 5,8 och osmolaritet på cirka 324 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hympavzi är avsett för rutinmässig profylaktisk behandling hos patienter från 12 års ålder som väger minst 35 kg med:

- Hemofili A (medfödd faktor VIII-brist):
 - Utan inhibitorer mot faktor VIII som har svår sjukdom (FVIII < 1 %)
 - Med inhibitorer mot faktor VIII
- Hemofili B (medfödd faktor IX-brist):
 - Utan inhibitorer mot faktor IX som har svår sjukdom (FIX < 1 %)
 - Med inhibitorer mot faktor IX

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili. Behandling ska sättas in vid ett blödningsfritt tillstånd.

Dosering

Rekommenderad startdos för patienter från 12 års ålder som väger minst 35 kg är en inledande laddningsdos på 300 mg genom subkutan injektion. Efterföljande underhållsdosering är en subkutan injektion med 150 mg en gång i veckan, vid valfri tid på dagen.

Behandlingens varaktighet

Hympavzi är avsett för profylaktisk långtidsbehandling.

Dosjustering under behandling

En dosjustering till 300 mg subkutan injektion varje vecka kan övervägas hos patienter som väger ≥ 50 kg om läkaren bedömer att blödningskontrollen är otillräcklig. Den maximala veckodosen på 300 mg får inte överskridas.

Vägledning vid behandling av genombrottsblödningar

Ytterligare doser av Hympavzi ska inte användas för behandling av genombrottsblödningar. För vägledning vid behandling av genombrottsblödningar, se avsnitt 4.4.

Hantering av patienter med akut svår sjukdom

Vid akuta svåra tillstånd med ökat uttryck av vävnadsfaktor, såsom allvarlig infektion, sepsis, trauma, klämskador och cancer, kan potentiering av det inflammatoriska svaret via samtidig hämning av TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) utgöra en risk för biverkningar, särskilt trombos (se avsnitt 4.4).

Behandling av akuta svåra tillstånd ska hanteras enligt lokala behandlingsrekommendationer. Fortsatt behandling med Hympavzi ska i en sådan situation vägas mot de potentiella riskerna. Ytterligare övervakning för biverkningar och utveckling av tromboembolism kan vara motiverad hos dessa patienter vid administrering av marstacimab. Behandlingen med Hympavzi ska avbrytas tillfälligt vid kliniska symtom, röntgenologiska- och/eller laboratorieresultat som överensstämmer med trombotiska händelser och ska hanteras efter vad som är kliniskt indicerat. Behandling med Hympavzi kan återupptas när patienten är kliniskt återställd enligt läkarens bedömning (se avsnittet Missad dos nedan).

Missad dos

För patienter som får en underhållsdos på 150 mg

Om en dos missas att administreras ska den missade dosen administreras så snart som möjligt före dagen för nästa schemalagda dos. Därefter ska det vanliga veckoschemat för 150 mg subkutan dosering (samma schema som före den missade dosen eller nytt schema baserat på datumet för administreringen av den missade dosen) återupptas.

Om det gått mer än 13 dagar sedan den senaste dosen, ska en laddningsdos på 300 mg ges med subkutan injektion. Därefter återupptas underhållsdosen på 150 mg en gång per vecka genom subkutan injektion.

För patienter som får en underhållsdos på 300 mg

Om en eller flera doser missas att administreras ska den missade dosen administreras så snart som möjligt. Därefter ska det vanliga veckoschemat för 300 mg subkutan dosering (samma schema som före den missade dosen eller nytt schema baserat på datumet för administreringen av den missade dosen) återupptas.

Byte till Hympavzi

Byte från profylaktisk behandling med faktorkoncentrat eller bypass-preparat till Hympavzi: Innan behandling med Hympavzi inleds ska patienterna avbryta behandling med faktorkoncentrat (faktor VIII- eller faktor IX-koncentrat) eller bypass-preparat (t.ex. rekombinant FVIIa [rFVIIa] eller

aktiverat protrombinkomplexkoncentrat [aPCC]). Patienterna kan inleda behandling med Hymovzi när som helst efter att de har avbrutit behandlingen med faktorkoncentrat eller bypass-preparat.

Byte från icke-faktorbaserade hemofililäkemedel till Hymovzi: Det finns inga data från kliniska studier som kan ge vägledning för överföring av patienter från andra icke-faktorbaserade läkemedel till marstacimab. Washout-perioder har inte studerats, men ett tillvägagångssätt är att tillämpa en tillräckligt lång washout-period (minst 5 halveringstider) för det föregående läkemedlet baserat på dess halveringstid enligt märkningen, före behandling med Hymovzi sätts in. Stödbehandling med faktorkoncentrat eller bypass-preparat kan behövas under bytet från andra icke-faktorbaserade hemofililäkemedel till Hymovzi.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Marstacimab har inte studerats hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Marstacimab har inte studerats hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Hymovzi ska inte användas på barn under 1 års ålder. Säkerhet och effekt av marstacimab hos pediatrika patienter < 12 år har ännu inte fastställts. Säkerhet och effekt av marstacimab hos ungdomar som väger < 35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Perioperativ behandling

Säkerhet och effekt av marstacimab har inte utvärderats formellt i samband med kirurgi. I kliniska studier har patienter genomgått mindre ingrepp utan att Hymovzi har satts ut.

För större kirurgiska ingrepp rekommenderas att Hymovzi pausas i minst 7 dagar i förväg och att behandling enligt lokala behandlingsrekommendationer med faktorkoncentrat eller bypass-preparat sätts in, liksom åtgärder för hantering av risken för ventrombos, som kan vara förhöjd under den perioperativa perioden. Läs riktlinjerna i produktinformationen för faktorkoncentratet eller bypass-preparatet om dosering till patienter med hemofili som genomgår större kirurgiska ingrepp. Vid återupptagande av behandlingen med Hymovzi ska hänsyn tas till patientens allmänna kliniska status, inklusive riskfaktorer för tromboemboliska händelser som föreligger efter den kirurgiska åtgärden, användning av andra hemostatiska läkemedel och andra läkemedel som ges samtidigt (se avsnittet Missad dos ovan).

Immuntoleransinduktion (ITI)

Säkerhet och effekt av marstacimab hos patienter som får pågående ITI har inte fastställts och inga data är tillgängliga.

Administreringssätt

Hymovzi är endast avsett för subkutan injektion.

Hymovzi är avsett att användas under vägledning av sjukvårdspersonal. Efter lämplig träning på subkutan injektionsteknik kan en patient eller vårdare injicera läkemedlet, om läkare bedömer att det är lämpligt.

Före subkutan administrering kan Hymfavzi tas ut ur kylskåpet och stå i rumstemperatur i kartongen i cirka 15 till 30 minuter, ej i direkt solljus (se avsnitt 6.4 och 6.6). Läkemedlet får inte värmas med en värmekälla som hett vatten eller i mikrovågsugn.

De rekommenderade injektionsställena är buk (minst 5 cm från naveln) och lår. Andra ställen är godtagbara vid behov. Administrering av Hymfavzi i överarmen (endast förfylld spruta) och skinkan (endast förfylld penna) får endast utföras av vårdare eller sjukvårdspersonal. Läkemedlet ska inte administreras i beniga områden eller i områden där huden har blåmärken, är röd, öm eller hård, eller i områden med ärr eller bristningar.

För laddningsdosen på 300 mg ska de två injektionerna med 150 mg Hymfavzi ges på olika injektionsställen.

Det är rekommenderat att byta injektionsställe för varje injektion.

Injicera inte Hymfavzi i ett blodkärl eller en muskel.

Under behandling med Hymfavzi ska andra läkemedel för subkutan administrering helst injiceras på andra ställen på kroppen.

För utförliga anvisningar om administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6 och "Bruksanvisning" i slutet av bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Tromboemboliska händelser

När TFPI-hämning försvinner kan patientens koagulationspotential öka och bidra till patientens individuella och multifaktoriella risk för tromboemboliska händelser. Arteriella och venösa trombotiska händelser, inklusive emboli, har rapporterats i kliniska studier med marstacimab (se avsnitt 4.8). Dessa händelser inträffade hos individer med flera riskfaktorer för tromboembolism. Följande patienter kan löpa ökad risk för tromboemboliska händelser vid användning av detta läkemedel:

- patienter med anamnes på kranskärlssjukdom, ventrombos eller arteriell trombos, eller ischemisk sjukdom,
- patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, vilket inkluderar men inte är begränsat till genetiska protrombotiska tillstånd (t.ex. Faktor V Leiden), patienter med långa perioder av immobilisering, obesitas och rökning,
- patienter som har en akut svår sjukdom med ökat uttryck av vävnadsfaktor (såsom svår infektion, sepsis, trauma, klämskador eller cancer).
- patienter som får perioperativ behandling och/eller genomgår operation (se avsnitt 4.2). Vid perioperativ behandling kan samtidig användning av Hymfavzi med andra hemostatiska läkemedel potentiellt öka risken för trombos.

Marstacimab har inte studerats hos patienter med anamnes på tidigare tromboemboliska händelser (se avsnitt 5.1) och det finns begränsad erfarenhet av patienter med akut svår sjukdom.

Hänsyn ska tas till nyttan och risken med att använda Hymovzi hos patienter med anamnes på tromboemboliska händelser, med kända riskfaktorer för tromboembolism eller som har en svår akut sjukdom. Patienter som löper risk ska övervakas för tidiga tecken på trombos, och förebyggande åtgärder mot tromboembolism ska sättas in enligt aktuella behandlingsrekommendationer och standardvård. Profylax med Hymovzi ska avbrytas vid diagnostiska resultat som överensstämmer med tromboembolism och patienter ska ges kliniskt indicerad behandling.

Användning av anti-TFPI-hämmare, inklusive marstacimab, har förknippats med utveckling av tromboemboliska komplikationer hos patienter som exponeras för ytterligare hemostatiska läkemedel (d.v.s. bypass-preparat) nära i tiden. Faktor VIII- och faktor IX-koncentrat och bypass-preparat har administrerats säkert för behandling av genombrottsblödningar hos patienter som fått marstacimab. Om faktor VIII- eller faktor IX-koncentrat eller bypass-preparat är indicerade för en patient som får profylax med Hymovzi rekommenderas den minsta effektiva dosen enligt produktinformationen. Patienter ska informeras om och övervakas avseende förekomsten av tecken och symptom på tromboemboliska händelser. Vid misstanke om tromboemboliska händelser ska Hymovzi sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in.

Vägledning om behandling av genombrottsblödningar

Faktor VIII- och faktor IX-koncentrat eller bypass-preparat (t.ex. rFVIIa eller aPCC) kan administreras för behandling av genombrottsblödningar hos patienter som får Hymovzi. Ytterligare doser av Hymovzi ska inte användas för behandling av genombrottsblödningar. Sjukvårdspersonal ska diskutera med alla patienter och/eller vårdare om vilken dos och schema för de faktorkoncentrat eller bypass-preparat som ska ges, om det krävs, vid samtidig användning av profylax med Hymovzi.

När genombrottsblödningar behandlas med faktor VIII- eller faktor IX-koncentrat eller med bypass-preparat rekommenderas lägsta effektiva dos enligt forskrivningsinformationen för produkten. Sjukvårdspersonal hänvisas till produktinformationen för det faktorkoncentrat eller bypass-preparat som används. För rFVIIa rekommenderas en maximal dos på 90 µg/kg kroppsvikt per dos och en maximal doseringsfrekvens på varannan timme. För aPCC rekommenderas en maximal dos på 100 enheter/kg kroppsvikt inom 24 timmar.

Överkänslighetsreaktioner

Hudreaktioner med utslag och klåda som kan bero på läkemedelsöverkänslighet har förekommit hos patienter som behandlats med marstacimab (se avsnitt 4.8). Om patienter som behandlas med Hymovzi utvecklar en svår överkänslighetsreaktion ska de ges rådet att avbryta behandlingen med Hymovzi och genast söka akutvård.

Effekter av marstacimab på koagulationstester

Marstacimab-behandling ger inga kliniskt relevanta förändringar av standardmått på koagulation, inklusive aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) och protrombintid (PT).

Hjälpämnen

Polysorbat innehåll

Detta läkemedel innehåller polysorbat 80. Polysorbat 80 kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts med marstacimab.

Icke-kliniska farmakodynamiska in vitro-interaktionsstudier har genomförts och stöder samtidig användning av marstacimab med bypass-preparat (t.ex. rFVIIa eller aPCC) för behandling av genombrottsblödningar. Kombinationen av marstacimab med rFVIIa eller aPCC (i hemofili A- och B-plasma med inhibitorer) resulterade i ökad trombinbildning jämfört med behandling med enbart marstacimab utan att överskrida toppnivåer av trombin som uppnåddes i normal plasma som behandlades med enbart marstacimab. I vissa fall var trombinnivåerna inom intervallet som rapporterats för normal plasma.

Icke-kliniska farmakodynamiska in vivo-interaktionsstudier som genomförts på råttor med normala FVIII- och FIX-nivåer stöder också samtidig användning av marstacimab med rFVIIa vid en maximal klinisk dos på ≤ 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ eller med aPCC vid en maximal klinisk dos på 100 enheter/kg för behandling av genombrottsblödningar. Ökad incidens och/eller svårighetsgrad av akuta trombos/embolier i lungan och injektionsstället observerades i hemostatiskt normala råttor vid högre rFVIIa-doser (se avsnitt 5.3).

Vägledning om användning av faktorkoncentrat eller bypass-preparat för behandling av genombrottsblödningar hos patienter som får profylaktisk behandling med marstacimab finns i avsnitt 4.4.

Eftersom marstacimab är en monoklonal antikropp (mAb) förväntas det metaboliseras genom katabolism. Därför är det osannolikt att dess clearance påverkas av en interaktion med ett läkemedel som ges samtidigt som inte metaboliseras genom katabolism. Ingen indirekt effekt förväntas av ett biologiskt läkemedel, såsom marstacimab, på uttrycket av cytokrom P450-enzym.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor som får Hympavzi måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 1 månad efter avslutad behandling med Hympavzi.

Graviditet

Det finns inga kliniska studier vid användning av marstacimab hos gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med marstacimab. Det är inte känt om Hympavzi kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Hympavzi ska användas under graviditet endast om den potentiella nyttan för kvinnan överväger risken för fostret, med hänsyn till att risken för trombos är förhöjd under graviditet och efter förlossning och att flera graviditetskomplikationer är förknippade med ökad risk för disseminerad intravasal koagulation (DIC).

Amning

Det är okänt om marstacimab utsöndras i bröstmjölks. Inga studier har utförts för att bedöma inverkan av marstacimab på mjölkproduktionen eller av dess närvaro i bröstmjölks. Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjölks under de första dagarna efter födseln, vilket inom kort minskar till låga koncentrationer. Det innebär att en risk för det ammade spädbarnet inte kan uteslutas under denna korta period. Därefter kan marstacimab användas vid amning om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga fertilitetsdata finns tillgängliga för människor. Det betyder att effekten av marstacimab på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hympavzi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för marstacimab är baserad på poolade data från kliniska studier. Den allvarligaste biverkningen som rapporterats från kliniska studier med marstacimab var trombos (0,6 %) (se avsnitt 4.4).

De vanligaste rapporterade biverkningarna efter behandling med marstacimab var reaktioner på injektionsstället (11,4 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsdata i tabell 1 bygger på poolade data från fas 3-studien av säkerhet och effekt (BASIS) och från patienterna som övergick från BASIS-studien till den öppna förlängningsstudien (se avsnitt 5.1). Data från 12-månadersfasen med aktiv behandling i den pivotala fas 3-studien återspeglar exponering för marstacimab hos 167 manliga patienter med hemofili A eller B med inhibitorer (30,5 %) eller utan inhibitorer (69,5 %) för administrering en gång per vecka. Av de 167 patienterna var 135 (80,8 %) vuxna (18 år eller äldre) och 32 (19,2 %) var ungdomar (från 12 år upp till < 18 år). Sammanlagt 154 av de 159 patienterna som slutfört 12-månadersperioden med behandling påbörjade den pågående öppna förlängningsstudien. Medianvärdet för den totala durationen för exponering var 1 225 dagar (intervall 28–1 659 dagar).

I tabell 1 sammanfattas biverkningar som rapporterats hos patienter som fått marstacimab som profylax. Biverkningarna som anges i tabellen nedan redovisas per organsystem och frekvenskategori, vilket definieras enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Vanliga
Blodkärl	Hypertension Tromboemboliska händelser (trombos ^b)	Vanliga Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^c Pruritus	Vanliga Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^c	Mycket vanliga

a. Huvudvärk inkluderar både huvudvärk och migrän.

b. Biverkning rapporterad i den öppna förlängningsstudien.

c. se Beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Sammanlagt 19 (11,4 %) patienter som behandlades med marstacimab rapporterade reaktioner vid injektionsstället. De flesta reaktioner vid injektionsstället som observerades i kliniska studier med marstacimab var övergående och rapporterades som lindriga till måttliga. Inga förekomster av reaktioner vid injektionsstället ledde till dosjustering eller till utsättning av läkemedlet. Reaktioner vid injektionsstället omfattar blåmärken, erytem på injektionsstället, hematom på injektionsstället, blödning på injektionsstället, induration på injektionsstället, ödem på injektionsstället, smärta på injektionsstället, klåda på injektionsstället och svullnad på injektionsstället.

Utslag

Totalt 6 (3,6 %) patienter som behandlades med marstacimab rapporterade utslag.

En patient med svår hemofili B med inhibitorer och anamnes på allergiska reaktioner mot exogen faktor IX upplevde svåra hudutslag med debut efter ungefär 9 månader. För att reaktionen skulle gå tillbaka behövde patienten en långvarig behandling med orala kortikosteroider och behandlingen med marstacimab sattes ut.

Pediatrik population

Den pediatrik population som studerades omfattar sammanlagt 32 ungdomar (från 12 till < 18 års ålder). Säkerhetsprofilen för marstacimab överensstämde generellt mellan ungdomar och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsat med erfarenhet av överdosering med marstacimab.

Inga allvarliga biverkningar inträffade hos ett litet antal vuxna patienter som vägde ≥ 50 kg och exponerades i upp till 3 månader för 450 mg marstacimab som administrerades subkutant varje vecka under studier i tidig fas. Denna grupp var dock liten, och den långsiktiga effekten av höga exponeringar är inte känd. Högre doser än rekommenderat kan leda till hyperkoagulationstillstånd.

Patienter som oavsiktligt får en överdos ska omedelbart kontakta vårdgivaren och övervakas noga. I händelse av överdosering rekommenderas det att patienten övervakas med avseende på tecken eller symptom på biverkningar eller hyperkoagulationstillstånd och att lämplig understödande behandling sätts in omedelbart.

Pediatrik population

Doser över 150 mg per vecka för ungdomar från 12 till 17 års ålder som väger < 50 kg har inte studerats. Inga fall av överdosering har rapporterats i den pediatrika populationen. De principer som beskrivs ovan gäller för hantering av överdosering i den pediatrika populationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, andra systemiska hemostatika, ATC-kod: B02BX11

Verkningsmekanism

Marstacimab är en human monoklonal IgG1-antikropp riktad mot Kunitz domän 2 (K2) av TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), den primära hämmaren av den yttre koagulationskaskaden. TFPI

binder initialt till och hämmar det aktiva centrumet hos faktor Xa via dess andra Kunitz-hämmardomän (K2). Marstacimabs verkan att neutralisera den hämmande aktiviteten hos TFPI kan förstärka den yttre koagulationsreaktionen och kringgå brister i den inre koagulationsreaktionen genom att öka tillgänglig fri faktor Xa så att trombinbildningen ökar och hemostasen främjas.

Farmakodynamisk effekt

I överensstämmelse med marstacimabs anti-TFPI-mekanism orsakar administrering av marstacimab till hemofilipatienter med och utan inhibitorer en ökning av totalt TFPI och nedströmsbiomarkörer för trombinbildning som protrombinfragment 1+2, topptrombin och D-dimer. Dessa förändringar var reversibla efter att behandlingen satts ut. Sporadiska eller övergående öknings av D-dimer och protrombinfragment 1+2 över fysiologiska värden rapporterades i fas 3-studien utan att det kunde kopplas till några säkerhetsrisker.

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakodynamisk effekt mellan hemofilideltagare med och utan inhibitorer efter subkutan administrering av marstacimab varje vecka.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier på vuxna och ungdomar med hemofili A utan FVIII-inhibitorer eller hemofili B utan FIX-inhibitorer

Patienter (≥ 12 års ålder och ≥ 35 kg vikt) med hemofili A utan inhibitorer och hemofili B utan inhibitorer (studie B7841005)

Den pivotala fas 3-studien var en enarmad, öppen multicenterstudie med överkorsning ("cross-over") som inkluderade en kohort utan inhibitorer med 116 män, både vuxna och ungdomar (från 12 år och uppåt, med vikt ≥ 35 kg), med svår hemofili A utan FVIII-inhibitorer eller svår hemofili B utan FIX-inhibitorer, som tidigare hade fått behandling vid behov ("on-demand") (N = 33) eller profylax (N = 83) med FVIII eller FIX. Patienter med tidigare eller pågående behandling av eller anamnes på kranskärslssjukdom, ventrombos, arteriell trombos eller ischemisk sjukdom uteslöts från studien.

Populationen i kohorten utan inhibitorer kännetecknades av en fenotyp med svår blödning. Medelvärde för annualiserad blödningsfrekvens (ABR) var 39,86 respektive 7,90 i en 6-månaders observationsfas för vid behov-kohorten respektive profylaxkohorten, före överkorsning till profylax med marstacimab en gång per vecka. Alla (100 %) av patienterna i vid behov-kohorten hade en eller flera target joints ("målleder") vid rekrytering till studien och 36,4 % hade 3 eller fler target joints vid rekryteringen. I kohorten som fick rutinmässig profylax hade 55,4 % av patienterna en eller flera target joints vid rekrytering till studien och 15,7 % hade 3 eller fler target joints vid rekryteringen.

Efter observationsfasen på 6 månader, där patienterna fick antingen behandling vid behov eller rutinmässig profylax med faktorkoncentrat, fick patienterna en inledande laddningsdos på 300 mg marstacimab, som följdes av underhållsdoser på 150 mg marstacimab en gång i veckan i 12 månader. Doshöjning till 300 mg marstacimab en gång i veckan var tillåten efter 6 månader för patienter som vägde ≥ 50 kg och som upplevde 2 eller fler genombrottsblödningar. 14 (12,1 %) av 116 patienter som fick marstacimab i minst 6 månader fick en doshöjning av sin underhållsdos.

Genomsnittsåldern för båda behandlingsgrupperna var 32,4 år (som lägst 13, som högst 66), 16,4 % av patienterna var 12 till < 18 år och 83,6 % var ≥ 18 år, 100 % utgöordes av män. I denna kohort utan inhibitorer var 48,3 % av patienterna vita, 50,0 % var asiater, 0,9 % var svarta eller afroamerikaner och för 0,9 % saknades uppgift om ursprung. 10,3 % av patienterna identifierade sig som av latinamerikanskt ursprung. Alla patienter saknade inhibitorer (78,4 % hemofili A, 21,6 % hemofili B).

Det primära effektmålet för studien var att jämföra profylax med marstacimab under aktiv behandlingsfas med rutinmässig faktorkoncentrat under observationsfasen, mätt som ABR för behandlade blödningar. Andra viktiga effektmål för studien var bland annat utvärdering av profylax med marstacimab jämfört med rutinmässig profylax med faktorkoncentrat, mätt som incidenserna av

spontanblödningar, ledblödningar, blödningar i target joints och totalt antal blödningar, liksom bedömning av patienternas hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL).

Tabell 2 visar effektresultaten för profylax med marstacimab jämfört med rutinmässig profylax med faktorkoncentrat. Marstacimab visade non-inferiority och statistisk överlägsenhet jämfört med rutinmässig profylax med faktorkoncentrat, mätt som ABR för behandlade blödningar.

Tabell 2. Jämförelse av ABR vid profylax med Hymavzi och tidigare rutinmässig profylax med faktorkoncentrat hos patienter ≥ 12 års ålder utan faktor VIII- eller faktor IX-inhibitorer

Effektmått efter testningshierarki	Rutinmässig profylax med faktorkoncentrat under en 6-månaders observationsfas (N = 83)	Profylax med Hymavzi under en 12-månaders aktiv behandlingsfas (N = 83)
Behandlade blödningar (primärt)		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Skillnad jämfört med RP (95 % KI)	-2,81 (-5,42; -0,20) p-värde = 0,0349*	
Patienter med 0 blödningar, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontanblödningar, behandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Skillnad jämfört med RP (95 % KI)	-2,11 (-4,26; 0,03) Non-inferiority*	
Ledblödningar, behandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Skillnad jämfört med RP (95 % KI)	-1,55 (-3,73; 0,62) Non-inferiority*	
Totalt antal blödningar, behandlade och obehandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Skillnad jämfört med RP (95 % KI)	-2,91 (-5,66; -0,17) Non-inferiority*	
”Target joints-blödningar”, behandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Skillnad jämfört med RP (95 % KI)	-0,87 (-2,42; 0,69) Non-inferiority*	

*Kriterium uppfyllt (non-inferiority/p-värde om överlägsenhet uppfylldes)

- Det non-inferiority-kriterium som specificerades i protokollet (övre gräns för 95 % KI för skillnaden) var 2,5 för behandlade blödningar, spontanblödningar och ledblödningar; 1,2 för target joints-blödningar; 2,9 för totalblödningar. Om non-inferiority-kriteriet uppfylldes testades därefter överlägsenhet och fastställdes om konfidensintervallet uteslöt noll.
- p-värdet är för överlägsenhetstestning.
- Uppskattningar av medelvärde, skillnad och konfidensintervall (KI) för ABR kommer från en negativ binomial regressionsmodell.
- Blödningsdefinitionerna är anpassade baserat på kriterier från ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).
- Behandlade blödningar = blödningar behandlade med FVIII eller FIX
- Totalt antal blödningar = blödningar behandlade och inte behandlade med FVIII eller FIX
- ABR = annualiserad blödningsfrekvens, KI = konfidensintervall, OP = observationsfas, ATP = aktiv behandlingsfas, RP = rutinprofylax

Interimsanalys av studie B7841007 (kohort utan inhibitorer)

I den öppna förlängningsstudien av den pivotala fas 3-studien fick 107 patienter marstacimab i de doser som fastställts under deras deltagande i B7841005-studien (dvs. 150 mg eller 300 mg subkutant en gång per vecka) i upp till ytterligare 43 månader (medelvärde 31 månader), där marstacimab visades upprätthålla långtidseffekt.

Beskrivande analyser genomfördes för att bedöma profylax med marstacimab över tid. Modellbaserat medelvärde och andra beskrivande sammanfattningar för ABR för behandlade blödningar visas i tabell 3.

Tabell 3. ABR vid profylax med Hymavzi över tid hos patienter ≥ 12 års ålder utan faktor VIII- eller faktor IX-inhibitorer

Effektmått	Tidsintervall under den öppna förlängningsstudien B7841007*			
	År 1 (N = 107)	År 2 (N = 103)	\geq År 3 (N = 96)	Totalt (N = 107)
Behandlade blödningar				
Medelvärde för ABR (95 % KI)	3,17 (2,32; 4,32)	2,53 (1,87; 3,43)	1,81 (1,31; 2,52)	2,95 (2,21; 3,94)
Median för ABR (IQR)	1,00 (0,00; 5,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 2,66)	0,94 (0,35; 4,40)

*Patienterna fick marstacimab i upp till ytterligare 43 månader (medelvärde 31 månader) i studien B7841007.

År 1: dag 1 till dag 365; År 2: dag 366 till dag 730; \geq År 3: dag 731 till data-cut-off vid 43 månader

- Uppskattningar av medelvärde och konfidensintervall (KI) för ABR kommer från en negativ binomial regressionsmodell.
- Median och interkvartilintervall (IQR), 25:e till 75:e percentilen för ABR kommer från den beskrivande sammanfattningen.
- ABR = annualiserad blödningsfrekvens, KI = konfidensintervall, IQR = interkvartilintervall, N = antal patienter som bidrog med data för analyserna vid varje tidsintervall.

Kliniska studier på vuxna och ungdomar med hemofili A med FVIII-inhibitorer eller hemofili B med FIX-inhibitorer

Patienter (≥ 12 års ålder och ≥ 35 kg vikt) med hemofili A med inhibitorer och hemofili B med inhibitorer (studie B7841005)

Den pivotala fas 3-studien var en enarmad, öppen multicenterstudie med överkorsning ("cross-over") som inkluderade en kohort med inhibitorer med 51 män, både vuxna och ungdomar (från 12 år och uppåt, med vikt ≥ 35 kg), med svår hemofili A med FVIII-inhibitorer eller svår hemofili B med FIX-inhibitorer, som tidigare hade fått behandling vid behov ("on-demand") (N = 48) eller profylax (N = 3) med bypass-preparat (rFVIIa eller aPCC). Alla patienter hade en dokumenterad historik av inhibitorer. Patienter med tidigare eller pågående behandling av eller anamnes på kranskärslsjukdom, ventrombos, arteriell trombos eller ischemisk sjukdom uteslöts från studien.

Efter observationsfasen på 6 månader fick patienterna en inledande laddningsdos på 300 mg marstacimab, som följdes av underhållsdoser på 150 mg marstacimab en gång i veckan i 12 månader. Doshöjning till 300 mg marstacimab en gång i veckan var tillåten efter 6 månader för patienter som vägde ≥ 50 kg och som upplevde 2 eller fler genombrottsblödningar. Fyra (7,8 %) av 51 patienter som fick marstacimab i minst 6 månader fick en doshöjning av sin underhållsdos.

Det primära effektmålet för studien var att jämföra profylax med marstacimab under aktiv behandlingsfas med behandling vid behov med bypass-preparat under observationsfasen, mätt som ABR för behandlade blödningar. Andra viktiga effektmål för studien var bland annat utvärdering av profylax med marstacimab jämfört med behandling vid behov med bypass-preparat, mätt som incidenserna av spontanblödningar, ledblödningar, blödningar i target joints och totalt antal blödningar, liksom bedömning av patienternas hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL).

Av de 51 patienterna som behandlades med marstacimab (78,4 % med hemofili A; 21,6 % med hemofili B) var genomsnittsåldern 27,7 år (som lägst 12, som högst 75), 25,5 % av patienterna var 12 till < 18 år och 74,5 % var ≥ 18 år, 100 % var män. I denna kohort med inhibitorer var 29,4 % av patienterna vita, 54,9 % var asiater, 15,7 % var svarta eller afroamerikaner och 2,0 % av patienterna identifierade sig som av latinamerikanskt ursprung.

Av de 51 patienterna som fick behandling hade 48 patienter tidigare fått bypass-preparat vid behov innan överkorsning till behandling med marstacimab och data från dessa 48 patienter användes för analysen av primär effekt. Denna population kännetecknades av en fenotyp med svår blödning. Medelvärde för ABR för behandlade blödningar var 19,78 i observationsfasen, före överkorsning till profylax med marstacimab en gång per vecka. Av de 48 patienterna hade 70,8 % av patienterna en eller flera target joints vid rekrytering till studien och 25,0 % hade 3 eller fler target joints vid rekryteringen.

Tabell 4 visar effektresultaten för profylax med marstacimab jämfört med behandling vid behov med bypass-preparat. Profylax med marstacimab visade överlägsenhet över behandling vid behov med bypass-preparat vid incidenser av behandlade blödningar, spontanblödningar, ledblödningar, totalt antal blödningar och blödningar i target joints.

Tabell 4. Jämförelse av ABR med profylax med Hymravzi och behandling vid behov med bypass-preparat hos patienter ≥ 12 års ålder med faktor VIII- eller faktor IX-inhibitorer

Effektmått efter testningshierarki	Behandling vid behov med bypass-preparat under en 6-månaders observationsfas (N = 48)	Profylax med Hymravzi under en 12-månaders aktiv behandlingsfas (N = 48)
Behandlade blödningar (primärt)		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	19,78 (16,12; 24,27)	1,39 (0,85; 2,29)
Kvot jämfört med vid behov (95 % KI) p-värde	0,070 (0,042; 0,118) < 0,0001	
Deltagare med 0 blödningar, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Spontanblödningar, behandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	15,27 (12,07; 19,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Kvot jämfört med vid behov (95 % KI) p-värde	0,057 (0,035; 0,092) < 0,0001	
Ledblödningar, behandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	15,15 (11,87; 19,34)	1,10 (0,59; 2,04)
Kvot jämfört med vid behov (95 % KI) p-värde	0,072 (0,038; 0,138) < 0,0001	
Totalt antal blödningar, behandlade och obehandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	27,29 (22,54; 33,03)	4,36 (2,65; 7,18)
Kvot jämfört med vid behov (95 % KI) p-värde	0,160 (0,102; 0,249) < 0,0001	
”Target joints-blödningar”, behandlade		
ABR, modellbaserad (95 % KI)	6,30 (4,32; 9,20)	0,79 (0,36; 1,74)
Kvot jämfört med vid behov (95 % KI) p-värde	0,126 (0,062; 0,256) 0,0001	

- 2-sidigt p-värde för nollhypotesen att kvoten är = 0,5.
- Uppskattningar av medelvärde, kvot och konfidensintervall (KI) för ABR kommer från en negativ binomial regressionsmodell.
- Blödningsdefinitionerna är anpassade baserat på kriterier från ISTH.
- Behandlade blödningar = blödningar behandlade med bypass-preparat
- Totalt antal blödningar = blödningar behandlade och inte behandlade med bypass-preparat
- ABR = annualiserad blödningsfrekvens, KI = konfidensintervall

Interimsanalys av studie B7841007 (kohort med inhibitorer)

I den öppna förlängningsstudien av den pivotala fas 3-studien fick 47 patienter marstacimab i de doser som fastställts under deras deltagande i B7841005-studien (d.v.s. 150 mg eller 300 mg subkutant en

gång per vecka) i upp till ytterligare 41 månader (medelvärde 19 månader), där marstacimab visades upprätthålla långtidseffekt.

Beskrivande analyser genomfördes för att bedöma profylax med marstacimab över tid. Modellbaserat medelvärde och andra beskrivande sammanfattningar för ABR för behandlade blödningar visas i tabell 5.

Tabell 5. ABR vid profylax med Hymavzi över tid hos patienter ≥ 12 års ålder med faktor VIII- eller faktor IX-inhibitorer

Effektmått	Tidsintervall under den öppna förlängningsstudien B7841007*			
	År 1 (N = 47)	År 2 (N = 32)	\geq År 3 (N = 14)	Totalt (N = 47)
Behandlade blödningar				
Medelvärde för ABR (95 % KI)	1,20 (0,72; 2,02)	1,16 (0,49; 2,76)	0,42 (0,16; 1,13)	1,19 (0,72; 1,95)
Median för ABR (IQR)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,21)	0,00 (0,00; 0,94)	0,00 (0,00; 1,18)

*Patienterna fick marstacimab i upp till ytterligare 41 månader (medelvärde 19 månader) i studien B7841007.

År 1: dag 1 till dag 365; År 2: dag 366 till dag 730; \geq År 3: dag 731 till data-cut-off vid 41 månader

- Uppskattningar av medelvärde och konfidensintervall (KI) för ABR kommer från en negativ binomial regressionsmodell.
- Median och interkvartilintervall (IQR), 25:e till 75:e percentilen för ABR kommer från den beskrivande sammanfattningen.
- ABR = annualiserad blödningsfrekvens, KI = konfidensintervall, IQR = interkvartilintervall, N = antal patienter som bidrog med data för analyserna vid varje tidsintervall

Immunogenitet

Efter minst 1 års subkutan administrering av marstacimab en gång i veckan till hemofilipatienter med och utan inhibitorer i de poolade studierna B7841005/B7841007 utvecklades anti-läkemedelsantikroppar (ADA) hos 39 av de 167 (23,4 %) marstacimabbehandlade patienter som kunde utvärderas för ADA. Incidenser var 25,2 % (34/135) hos vuxna, 15,6 % (5/32) hos ungdomar, 23,5 % (12/51) hos patienter med inhibitorer och 23,3 % (27/116) hos patienter utan inhibitorer. ADA var övergående hos 67 % (26/39) och kvarstående hos 31 % (12/39) av de ADA-positiva patienterna. ADA-titrarna hade gått tillbaka hos 38/39 (97 %) av patienterna vid studiens slut. Neutraliserande antikroppar (NAb) utvecklades under studien hos 8/167 (4,8 %, 6/116 patienter utan inhibitorer och 2/51 patienter med inhibitorer) av de marstacimabbehandlade patienter som kunde utvärderas för ADA. NAb var övergående hos majoriteten (87,5 %) av patienterna och inga patienter var positiva för NAb vid studiens slut. Även om medelvärdet för marstacimabkoncentrationen var något lägre (cirka 10 %–36 % lägre) hos de ADA-positiva patienterna jämfört med de ADA-negativa patienterna, så överlappade koncentrationerna mestadels mellan de två grupperna och det fanns ingen identifierbar kliniskt signifikant effekt av ADA, inklusive NAb, på säkerhet eller effekt för marstacimab under behandlingsdurationen på 12 månader. Allmänt var säkerhetsprofilen för marstacimab likartad mellan patienter med ADA (inklusive NAb) och patienter utan ADA.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Hymavzi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av medfödd hemofili A och medfödd hemofili B.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos marstacimab fastställdes med hjälp av icke-kompartimentell analys hos friska deltagare och hemofili A- och B-patienter med och utan inhibitorer samt med användning av en

populationsfarmakokinetisk analys på en databas med 287 deltagare (224 hemofilpatienter med och utan inhibitorer och 63 friska deltagare) som en gång i veckan fick doser med marstacimab subkutant (30 mg till 450 mg) eller intravenöst (150 mg och 440 mg).

Marstacimab visade icke-linjär farmakokinetik med systemisk exponering för marstacimab, mätt som AUC och C_{max} , som ökade på ett icke-dosproportionellt sätt. Denna icke-linjära farmakokinetik orsakas av målmedierad läkemedelsdisposition (TMDD) och koncentrationsberoende icke-linjär eliminering av marstacimab som inträffar när marstacimab binder till TFPI i endotelet.

Inga kliniskt meningsfulla skillnader sågs i marstacimabexponeringar mellan hemofilideltagare med och utan inhibitorer.

Medelvärde för ackumuleringskvoten i steady-state för marstacimab var ungefär 4 till 5, i förhållande till den första dosexponeringen efter subkutan dosering med 150 mg och 300 mg. Steady-state-koncentrationerna av marstacimab förväntas uppnås på ungefär 60 dagar, dvs. vid den åttonde eller nionde subkutana dosen vid administrering en gång per vecka. För marstacimab 150 mg subkutant en gång per vecka visas populationsestimat för medelvärden av $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ och $C_{avg,ss}$ för vuxna och ungdomar i tabell 6.

Tabell 6. Steady-state-koncentrationer av marstacimab i plasma hos hemofili A- och B-patienter med och utan inhibitorer efter subkutan administrering av 150 mg marstacimab en gång per vecka (med en laddningsdos på 300 mg subkutant)

Parameter	Vuxna utan inhibitorer	Vuxna med inhibitorer	Ungdomar utan inhibitorer	Ungdomar med inhibitorer
$C_{min,ss}$ (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 %)

- Data presenteras som aritmetiskt medelvärde (% CV).
- $C_{min,ss}$ = minsta koncentration i plasma vid steady-state, $C_{max,ss}$ = högsta koncentration i plasma vid steady-state, $C_{avg,ss}$ = genomsnittskoncentration i plasma vid steady-state

Absorption

Efter flera subkutana administreringar av marstacimab till hemofilpatienter varierade medianen för T_{max} mellan 23 och 59 timmar. Biotillgängligheten av marstacimab efter subkutan administrering uppskattades vara ungefär 71 % med en populationsmodellering av farmakokinetik. Inga kliniskt relevanta skillnader sågs mellan biotillgängligheten för marstacimab mellan arm, lår och buk.

Distribution

Distributionsvolymen av marstacimab vid steady-state hos hemofilpatienter var 6,0 liter baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Denna begränsade extravasala distribution tyder på att marstacimab är begränsat till det intravasala rummet.

Metabolism

Inga metabolismstudier har utförts med marstacimab. Liksom andra terapeutiska proteiner med molekylvikter över gränsen för glomerulär filtrering förväntas marstacimab genomgå proteolytisk katabolism och receptormedierad clearance. Baserat på TMDD förväntas marstacimab dessutom även genomgå målmedierad clearance genom bildning av ett komplex med TFPI.

Eliminering

Inga utsöndringsstudier har gjorts av marstacimab. Baserat på molekylvikten förväntas marstacimab genomgå katabol nedbrytning och förväntas inte elimineras via njurarna. Marstacimab elimineras via linjära och icke-linjära mekanismer. Efter flera subkutana doser och baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var den linjära elimineringen av marstacimab ungefär

0,017 l/timme. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys förväntas eliminering av 90 % av marstacimab i slutet av cirka 1 månad efter den sista dosen (mediantiden för eliminering av 50 % av läkemedlet är cirka 7 till 11 dagar).

Särskilda populationer

Kroppsvikt, åldersgrupp, ursprung och typ av hemofili

Vikt var ett viktigt kovariat för beskrivning av marstacimabs farmakokinetik, men ingen ändring av doseringen krävs baserat på vikt hos patienter som väger ≥ 35 kg. Marstacimabexponeringar (geometriskt medelvärde för AUC, C_{\max} och C_{\min} vid steady-state) var 2,6- till 3,2-faldigt högre hos ungdomar jämfört med vuxna hemofilipatienter. Kroppsvikt står emellertid för de flesta av dessa exponeringsskillnader. Dessa farmakokinetiska skillnader överfördes inte till någon kliniskt relevant skillnad i nivåer av den farmakokinetiska nedströmsmarkören topptrombin mellan de båda grupperna.

Hemofilytypens påverkan på marstacimabs farmakokinetik konstaterades inte vara kliniskt relevant i patientpopulationen.

Ursprung (asiatiskt jämfört med icke-asiatiskt) identifierades inte som ett kovariat som påverkar marstacimabs farmakokinetik efter justering för kroppsvikt. Viktjusterad linjär clearance av marstacimab var 26 % högre hos deltagare med asiatiskt ursprung jämfört med deltagare med icke-asiatiskt ursprung. Skillnaden anses inte vara kliniskt relevant. Det finns otillräckligt med data för att utvärdera potentiella skillnader i exponering för marstacimab mellan andra ursprung och etniciteter.

Kliniska studier av marstacimab omfattade inte tillräckligt många patienter från 65 års ålder och äldre för att avgöra om det finns skillnader i exponering jämfört med yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal clearance anses inte viktig för elimineringen av monoklonala antikroppar på grund av deras stora storlek och ineffektiva glomerulära filtrering. Kliniska studier har inte utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på marstacimabs farmakokinetik.

Alla patienter med hemofili A och B i den farmakokinetiska populationsanalysen hade normal njurfunktion ($N = 198$, $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) eller lätt nedsatt njurfunktion ($N = 25$, $eGFR$ på 60 till 89 ml/min/1,73 m²). Lätt nedsatt njurfunktion påverkade inte marstacimabs farmakokinetik. Det finns inga tillgängliga data om användning av marstacimab hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion.

Marstacimab är en monoklonal antikropp och elimineras via katabolism snarare än utsöndring via njurarna, och ingen dosförändring förväntas behövas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska studier har inte utförts för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på marstacimabs farmakokinetik, eftersom detta generellt inte anses kliniskt relevant för monoklonala antikroppar.

Alla patienter med hemofili A och B i de kliniska studierna hade normal leverfunktion ($N = 204$, totalt bilirubin och ASAT \leq ULN) eller lätt nedsatt leverfunktion ($N = 20$, totalt bilirubin $> 1 \times$ till $\leq 1,5 \times$ ULN). Lätt nedsatt leverfunktion påverkade inte marstacimabs farmakokinetik. Det finns inga tillgängliga data om användning av marstacimab hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Marstacimab är en monoklonal antikropp och elimineras via katabolism snarare än utsöndring via levern, och ingen dosförändring förväntas behövas för patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på upprepad dostoxicitet, inklusive effektmått för farmakologisk säkerhet, och lokal tolerans. Reversibel infiltration av blandade

celltyper, blödning och nekros observerades vid injektionsställena hos råttor efter subkutan injektion. Inga studier har genomförts för att bedöma potentiell karcinogenicitet, mutagenicitet eller effekter på embryo-fetal utveckling.

Nedsatt fertilitet

Marstacimab påverkade inte fertilitet eller tidig fosterutveckling vid upprepad dosering till hanrättor av doser på upp till 1 000 mg/kg/dos och en exponeringsmarginal på $212 \times$ AUC-exponering vid en klinisk dos på 300 mg subkutant en gång per vecka.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av marstacimab (50 mg/kg) med rFVIIa i hemostatiskt normala råttor tolererades vid en dos på 0,8 mg/kg rFVIIa, men en högre dos av rFVIIa (3 mg/kg) förknippades med en ökad incidens och/eller svårighetsgrad av akuta trombosor/embolier i lungan och injektionsstället. Samtidig administrering av marstacimab (30 mg/kg) med aPCC (10–100 enheter/kg/dag) i hemostatiskt normala råttor resulterade i högre medelvärde av trombin-antitrombinkomplex och medeltrombocytvolym jämfört med enbart aPCC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
L-histidin
L-histidinmonohydroklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C –8 °C).
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan eller den förfyllda pennen i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåpet och förvaras i originalförpackningen under en sammanhängande period på högst 7 dagar vid rumstemperatur (upp till 30 °C). Läkemedlet får inte återföras till kylförvaring. Läkemedlet måste användas eller kasseras före slutet av perioden med förvaring i rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje kartong innehåller en förfylld endospruta (typ I-glas) med kolvpropp (klorobutylelastomer) och en cirka 1,25 cm lång, fast 27G-nål i rostfritt stål med nålskydd (termoplastisk elastomer).

Varje förfyllda spruta innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning.

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna finns i en förpackning som innehåller 1 förfylld endospenna och i multipelförpackningar som innehåller 4 (4 förpackningar med 1) förfyllda endospennor.

Sprutan inuti pennan är tillverkad av typ I-glas och har en kolvpropp (klorobutylelastomer) och en cirka 1,25 cm lång, fast 27G-nål i rostfritt stål med nålskydd (termoplastisk elastomer).

Varje förfylld penna innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Får inte skakas.

För en mer skonsam injektion, låt läkemedlet anta rumstemperatur i kartongen i skydd från direkt solljus i ca 15 till 30 minuter.

Inspektera lösningen visuellt före användning. Hympavzi är en klar och färglös till svagt gul lösning. Använd inte läkemedlet om det är grumligt, mörkgult eller innehåller flagor eller partiklar.

Detaljerade anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet finns i bipacksedeln och bruksanvisningen.

Hympavzi innehåller inga konserveringsmedel. Därför ska allt oanvänt läkemedel kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/24/1874/001

Hympavzi 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna
EU/1/24/1874/002 1 förfylld penna
EU/1/24/1874/003 4 förfyllda pennor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 november 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.5.2026

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.