▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hympavzi® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Hympavzi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hympavzi 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Marstacimab in 1 ml Lösung.

Hympavzi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Marstacimab in 1 ml Lösung.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Hympavzi enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hympavzi wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit:

- schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren
- schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Die Einleitung der Behandlung sollte im blutungsfreien Intervall erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist eine einmalige Initialdosis von 300 mg, gefolgt von 150 mg einmal wöchentlich, jeweils verabreicht als subkutane Injektion zu einer beliebigen Tageszeit.

Dauer der Behandlung
Hympavzi ist für die langfristige prophylaktische Behandlung vorgesehen.

Dosisanpassungen während der Behandlung
Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥50 kg kann eine Erhöhung der wöchentlichen Dosis auf 300 mg als subkutane Injektion in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle der Blutungsereignisse vom behandelnden Arzt als unzureichend beurteilt wird. Die maximale wöchentliche Dosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen
Es sollten keine zusätzlichen Dosen von Hympavzi angewendet werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Für Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen siehe Abschnitt 4.4.

Behandlung von Patienten mit akuter schwerer Erkrankung
Bei akuten schweren Erkrankungen mit erhöhter Expression von Gewebefaktor, wie z. B. Infektionen, Sepsis und Quetschungen, könnte die Verstärkung der Entzündungsreaktion durch die gleichzeitige Hemmung des *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) ein Risiko für Nebenwirkungen darstellen, insbesondere für Thrombosen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung einer akuten schweren Erkrankung sollte gemäß lokalem Behandlungsstandard erfolgen und die Fortsetzung der Behandlung mit Hympavzi gegen die damit verbundenen potenziellen Risiken abgewogen werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen und die Entwicklung einer Thromboembolie kann bei diesen Patienten gerechtfertigt sein, wenn Marstacimab

angewendet wird. Die Behandlung mit Hympavzi soll vorübergehend unterbrochen werden, wenn klinische Symptome, Bildgebungs- und/oder Laborbefunde auftreten, die auf thrombotische Ereignisse hindeuten. Diese sollen entsprechend der klinischen Indikation behandelt werden. Die Therapie mit Hympavzi kann wieder aufgenommen werden, sobald sich der Patient nach Beurteilung durch das medizinische Fachpersonal klinisch erholt hat (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis" unten).

Versäumte Dosis
Wird eine Dosis versäumt, ist diese so bald wie möglich, bis zu dem Tag der nächsten geplanten Dosis, zu verabreichen. Anschließend ist das wöchentliche Dosierungsschema wieder aufzunehmen.

Liegt die versäumte Dosis mehr als 13 Tage seit der letzten Dosis zurück, soll die Therapie mit einer einmaligen Initialdosis von 300 mg mittels subkutaner Injektion wieder aufgenommen werden. Anschließend kann das übliche Behandlungsschema mit Gabe einer subkutanen Injektion von 150 mg einmal wöchentlich wieder aufgenommen werden.

Umstellung auf Hympavzi
Umstellung von einer prophylaktischen Faktorsubstitutionstherapie auf Hympavzi: Vor Beginn der Behandlung mit Hympavzi müssen die Patienten die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrate) absetzen. Die Behandlung mit Hympavzi kann jederzeit nach dem Absetzen der Gerinnungsfaktorkonzentrate begonnen werden.

Umstellung von Nicht-Faktor-basierten Hämophilietherapien auf Hympavzi: Es liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Umstellung von Patienten mit Nicht-Faktor-basierten Arzneimitteln auf Marstacimab vor. Zwar wurde keine Auswaschphase untersucht, dennoch besteht ein Ansatz darin, für den vorherigen Wirkstoff auf Grundlage der angegebenen Halbwertszeit einen angemessenen Auswaschzeitraum (mindestens 5 Halbwertszeiten) zu ermöglichen, bevor die Behandlung mit Hympavzi begonnen wird. Während der Umstellung von anderen Nicht-Faktor-basierten Hämophilie-Arzneimitteln auf Hympavzi kann eine zusätzliche Behandlung mit Gerinnungsfaktorkonzentraten zur Unterstützung der hämostatischen Wirkung erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Marstacimab wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Marstacimab wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Ältere Patienten
Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Hympavzi sollte bei Kindern unter 1 Jahr aufgrund möglicher Sicherheitsrisiken nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Management im perioperativen Umfeld

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab im chirurgischen Umfeld wurden formal nicht geprüft. In klinischen Studien wurden bei Patienten kleinere chirurgische Eingriffe durchgeführt, ohne dass die Prophylaxe mit Hympavzi abgesetzt wurde.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen wird empfohlen Hympavzi 6 bis 12 Tage vor dem Eingriff abzusetzen und gemäß lokalem Behandlungsstandard eine Therapie mit einem Gerinnungsfaktorkonzentrat einzuleiten. Zudem sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko für eine Venenthrombose zu minimieren, das während des perioperativen Zeitraums erhöht sein kann. Leitlinien zur Dosis bei Hämophilie-Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, sind der Fachinformation des entsprechenden Gerinnungsfaktorkonzentrats zu entnehmen. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Hympavzi ist der klinische Gesamtzustand des Patienten zu berücksichtigen, einschließlich des Vorliegens postoperativer thromboembolischer Risikofaktoren, der Anwendung anderer Hämostatika und Begleitarzneimittel (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis" oben).

Art der Anwendung

Hympavzi ist ausschließlich für die subkutane Anwendung bestimmt.

Hympavzi ist für die Anwendung unter Anleitung einer medizinischen Fachkraft bestimmt. Nach entsprechender Einweisung in die Technik zur Verabreichung subkutaner Injektionen kann das Arzneimittel vom Patienten selbst oder einer Betreuungsperson injiziert werden, sofern die medizinische Fachkraft dies für zulässig erachtet.

Vor der subkutanen Verabreichung kann Hympavzi aus dem Kühlschrank genommen werden, damit es etwa 15 bis 30 Minuten lang, im Umkarton vor direktem Sonnenlicht geschützt, Raumtemperatur annehmen kann (siehe Abschnitte 6.4 und 6.6). Das Arzneimittel darf nicht mit einer Wärmequelle wie heißem Wasser oder in der Mikrowelle erwärmt werden.

Die empfohlenen Injektionsstellen sind der Bauch und der Oberschenkel. Andere Injektionsstellen sind bei Bedarf ebenfalls zulässig. Die Verabreichung von Hympavzi in den Oberarm (nur Fertigspritze) und in das Gesäß (nur Fertigpen) sollte nur durch eine Betreuungsperson oder medizinische Fachkraft erfolgen. Das Arzneimittel sollte nicht in der Nähe von Knochen oder an Stellen verabreicht werden, an denen die Haut verletzt, empfindlich, gerötet oder verhärtet ist oder Narben bzw. Dehnungsstreifen aufweist.

Für die Initialdosis von 300 mg sollten zwei verschiedene Injektionsstellen für die Verabreichung der beiden Hympavzi-Injektionen von 150 mg gewählt werden.

Es wird empfohlen, die Injektionsstelle für jede Injektion zu wechseln.

Hympavzi darf nicht in eine Vene oder einen Muskel injiziert werden.

Während der Behandlung mit Hympavzi sollten andere subkutan anzuwendende Arzneimittel vorzugsweise in anderen anatomischen Bereichen injiziert werden.

Ausführliche Hinweise zur Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.6 und im Abschnitt „Gebrauchsanweisung" am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thromboembolische Ereignisse

Die Aufhebung der TFPI-Hemmung kann das Gerinnungspotenzial eines Patienten erhöhen und das individuelle, multifaktorielle Risiko für thromboembolische Ereignisse verstärken. Bei den folgenden Patienten könnte bei der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Venen- oder Arterienthrombose oder ischämischer Erkrankung in der Anamnese
- Patienten mit aktuell bestehender, akuter schwerer Erkrankung mit erhöhter Gewebefaktor-Expression (z. B. schwere Infektion, Sepsis, Trauma, Quetschungen, Krebserkrankung)

Marstacimab wurde bei Patienten mit früheren thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1), und es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit akuter schwerer Erkrankung vor.

Die Anwendung anderer Anti-TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*)-Arzneimittel wurde mit der Entwicklung thromboembolischer Komplikationen bei Patienten in Verbindung gebracht, die in unmittelbarem zeitlichen Abstand zusätzliche Hämostatika (d. h. sogenannte „Bypassing-Präparate") erhielten. Bei Hämophilie-Patienten, die in klinischen Studien Marstacimab als Prophylaxe erhalten hatten, wurden keine Fälle von thromboembolischen Ereignissen beobachtet. Bei der Verabreichung von Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten für die Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Marstacimab erhielten, traten keine Sicherheitsrisiken auf. Ist die Gabe von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten bei einem Patienten, der eine Hympavzi-Prophylaxe erhält, indiziert, wird die niedrigste wirksame Dosis des Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparats entsprechend der Produktinformation empfohlen.

Nutzen und Risiko der Anwendung von Hympavzi bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder Patienten, bei denen derzeit eine akute schwere Erkrankung vorliegt, sollten abgewogen werden. Risikopatienten sollten auf frühe Anzeichen einer Thrombose überwacht werden und vorbeugende Maßnahmen gegen eine Thromboembolie sollten gemäß aktuellen Empfehlungen und geltendem Behandlungsstandard eingeleitet werden. Weisen diagnostische Untersuchungen auf eine Thromboembolie hin, ist die Hympavzi-Prophylaxe zu unterbrechen und eine Behandlung nach klinischer Indikation einzuleiten.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparate können zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Hympavzi erhalten, angewendet werden. Es sollten keine zusätzlichen Dosen von Hympavzi verabreicht werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Das medizinische Fachpersonal sollte mit allen Patienten und/oder Betreuern die Dosis und den Zeitplan für die Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten besprechen, die bei Bedarf während der Prophylaxe mit Hympavzi verwendet werden sollen, einschließlich der niedrigsten wirksamen Dosis des Gerinnungsfaktorkonzentrats. Bitte beachten Sie die Produktinformation des angewendeten Gerinnungsfaktorkonzentrats.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei mit Marstacimab behandelten Patienten traten Hautreaktionen in Form von Ausschlag und Juckreiz auf, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen das Arzneimittel hindeuten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei mit Hympavzi behandelten Patienten eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sind die Patienten anzuweisen, Hympavzi abzusetzen und sofort die Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten mit Faktor-Inhibitoren

In einer laufenden klinischen Studie außerhalb der zugelassenen Indikation bei Hämophilie-Patienten mit Inhibitoren, die mit Marstacimab behandelt wurden, trat bei einem (2,9 %) Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer allergischen Reaktion auf exogenen Faktor IX in der Anamnese nach ungefähr 9 Monaten ein schwerer Ausschlag auf. Der Patient musste zur Genesung über einen längeren Zeitraum orale Kortikosteroide einnehmen und die Behandlung mit Marstacimab wurde abgesetzt.

Einfluss von Marstacimab auf Gerinnungstests

In Standardgerinnungstests, einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (*activated partial thromboplastin time,* aPTT) und Prothrombinzeit (*prothrombin time*, PT), zeigt die Marstacimab-Therapie keine klinisch signifikanten Interferenzen.

Sonstige Bestandteile

Polysorbatgehalt
Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80. Polysorbat 80 kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Marstacimab durchgeführt.

Da es sich bei Marstacimab um einen monoklonalen Antikörper (mAk) handelt, wird ein Abbau über katabole Stoffwechselwege erwartet. Auswirkungen auf die Clearance aufgrund von Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die über nicht katabole Stoffwechselwege abgebaut werden, sind somit unwahrscheinlich. Indirekte Auswirkungen eines Biologikums wie Marstacimab auf die Expression von Cytochrom-P450-Enzymen werden ebenfalls nicht erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Hympavzi erhalten, müssen während und für mindestens 1 Monat nach Absetzen der Behandlung mit Hympavzi eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Studien zur Anwendung von Marstacimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Marstacimab wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Hympavzi bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hympavzi sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt, wobei zu berücksichtigen ist, dass während der Schwangerschaft und nach der Geburt ein erhöhtes Thromboserisiko besteht und dass verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit einem erhöhten Risiko für eine disseminierte intravasale Koagulopathie (*disseminated intravascular coagulation,* DIC) verbunden sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Marstacimab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Marstacimab auf die Milchproduktion oder den Übergang in die Muttermilch durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, wobei die Konzentration kurz danach auf niedrige Werte sinkt. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Marstacimab während der Stillzeit angewendet werden, sofern klinisch erforderlich.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Hinsicht auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Fertilität im Menschen vor. Es ist somit nicht bekannt, welche Auswirkungen Marstacimab auf die männliche und weibliche Fertilität hat.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten nach der Behandlung mit Marstacimab berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (11,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten in Tabelle 1 basieren auf gepoolten Daten aus der Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit (BASIS) und ihrer offenen Verlängerungsstudie (OLE, siehe Abschnitt 5.1). Die Daten aus dem 12-monatigen aktiven Behandlungszeitraum der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie stammen von 116 männlichen Patienten mit Hämophilie A oder B ohne Inhibitoren, die einmal wöchentlich Marstacimab erhielten. 97 Patienten (83,6 %) waren Erwachsene (ab einem Alter von 18 Jahren) und 19 Patienten (16,4 %) waren Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden insgesamt 87 der 116 Patienten, welche den 12-monatigen Behandlungszeitraum abschlossen, anschließend in die OLE-Studie aufgenommen. Die mediane Dauer der Exposition betrug 518,5 Tage (Spanne 28 bis 847 Tage).

Tabelle 1 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten unter der Marstacimab-Prophylaxe berichtet wurden. In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich

(≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag Pruritus	Gelegentlich Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	Sehr häufig

a. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
Insgesamt berichteten 11,2 % der mit Marstacimab behandelten Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Mehrzahl, der in klinischen Studien zu Marstacimab beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle, waren vorübergehend und von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle führte nicht zu einer Dosisanpassung oder einem Absetzen des Arzneimittels. Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen blaue Flecken an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle, Verhärtungen an der Injektionsstelle, Ödeme an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

Ausschlag
Bei 0,9 % der Patienten aus der Gruppe ohne Inhibitoren wurde ein nicht-schwerwiegender Ausschlag (Grad 1) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die untersuchte pädiatrische Population umfasste insgesamt 19 jugendliche Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren). Das Sicherheitsprofil von Marstacimab war bei Jugendlichen und Erwachsenen insgesamt vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Marstacimab vor.

Bei einer geringen Anzahl erwachsener Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg, die in Studien der frühen Phase bis zu 3 Monate lang mit Marstacimab in einer Dosierung von 450 mg einmal wöchentlich als subkutane Injektion behandelt wurden, traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Es handelte sich jedoch um eine kleine Gruppe und die Auswirkungen längerfristiger hoher Expositionen sind nicht bekannt. Die Verabreichung höherer Dosen als empfohlen, kann zu Hyperkoagulabilität führen.

Patienten, die versehentlich eine Überdosis erhalten haben, müssen unverzüglich ihre medizinische Fachkraft konsultieren und engmaschig überwacht werden. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen und/oder einer Hyperkoagulabilität zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Kinder und Jugendliche

Dosen von mehr als 150 mg pro Woche bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Gewicht von < 50 kg wurden nicht untersucht. Es wurde kein Fall von Überdosierung in der pädiatrischen Population berichtet. Die oben beschriebenen Verfahren gelten auch für die Behandlung einer Überdosierung in der pädiatrischen Population.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX11

Wirkmechanismus

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen die Kunitz-Domäne 2 (K2) vom *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI), dem primären Inhibitor der extrinsischen Gerinnungskaskade, gerichtet ist. TFPI bindet zu Beginn an Faktor Xa und hemmt dessen aktives Zentrum über seine zweite Kunitz-Inhibitordomäne (K2). Die Wirkung von Marstacimab zur Neutralisierung der inhibitorischen Aktivität von TFPI kann dazu dienen, den extrinsischen Weg zu verstärken und Defizite im intrinsischen Gerinnungsweg zu umgehen, indem die Verfügbarkeit von freiem Faktor Xa erhöht wird, um die Thrombinbildung zu steigern und die Hämostase zu verstärken.

Pharmakodynamische Wirkungen

Entsprechend seinem Anti-TFPI-Wirkmechanismus führt die Verabreichung von Marstacimab bei Hämophilie-Patienten zu einem Anstieg des Gesamt-TFPI und der nachgeschalteten Biomarker der Thrombinbildung wie Prothrombin-Fragment 1+2, Thrombin-Spitzenspiegel und D-Dimer. Diese Abweichungen waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Sporadische oder vorübergehende Anstiege von D-Dimer und Prothrombinfragment 1+2 über die physiologischen Werte hinaus wurden in der Phase-3-Studie berichtet, ohne dass damit Sicherheitsbedenken verbunden waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren oder Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) mit Hämophilie A ohne Inhibitoren und Hämophilie B ohne Inhibitoren (Studie B7841005)

Bei der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie handelte es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Crossover-Studie an 116 erwachsenen und jugendlichen Männern (ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg) mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren, die zuvor eine Bedarfstherapie (n = 33) oder Prophylaxe (n = 83) mit FVIII oder FIX erhalten hatten. Patienten, die zuvor oder aktuell aufgrund bestehender oder früherer koronarer Herzkrankheit, Venen- oder Arterienthrombose oder ischämischer Erkrankung behandelt wurden, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Studienpopulation zeichnete sich durch einen schweren Blutungsphänotyp aus. In der 6-monatigen Beobachtungsphase betrugen die mittleren annualisierten Blutungsraten (*annualised bleeding rates*, ABRs) vor der Umstellung auf die wöchentliche Marstacimab-Prophylaxe in der Bedarfstherapie- und Prophylaxe-Kohorte 38,00 bzw. 7,85. Alle Patienten (100 %) in der Bedarfstherapie-Kohorte hatten bei Studienbeginn Blutungen in einem oder mehr Zielgelenken und 36 % hatten bei Studienbeginn Blutungen in 3 oder mehr Zielgelenken. In der Routineprophylaxe-Kohorte hatten 56,6 % der Patienten bei Studienbeginn Blutungen in einem oder mehr Zielgelenken und 15,7 % hatten bei Studienbeginn Blutungen in 3 oder mehr Zielgelenken.

Nach der 6-monatigen Beobachtungsphase, in der die Patienten eine Faktor-basierte Substitutionstherapie entweder als Bedarfstherapie oder Routineprophylaxe erhielten, wurde eine anfängliche Initialdosis von 300 mg Marstacimab verabreicht, gefolgt von Erhaltungsdosen von 150 mg Marstacimab einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 12 Monaten. Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥50 kg, bei denen 2 oder mehr Durchbruchblutungen auftraten, war nach 6 Monaten eine Dosiserhöhung auf 300 mg Marstacimab einmal wöchentlich zulässig. Bei 14 der 116 Patienten (12,1 %), die Marstacimab mindestens 6 Monate lang erhielten, wurde die Erhaltungsdosis erhöht.

Das mittlere Alter lag in allen Behandlungsgruppen bei 32,4 Jahren (Mindestalter 13, Höchstalter 66 Jahre). 16,4 % der Patienten waren 12 Jahre bis < 18 Jahre und 83,6 % waren ≥ 18 Jahre alt. 100 % der Patienten waren männlich. 48,3 % der Patienten in der Studie waren kaukasisch, 50,0 % asiatisch, 0,9 % schwarz oder afroamerikanisch und bei 0,9 % fehlten Angaben zur ethnischen Herkunft. 10,3 % der Patienten gaben an Hispano- oder Lateinamerikaner zu sein. Keiner der Patienten wies Inhibitoren auf. (78,4 % hatten Hämophilie A, 21,6 % Hämophilie B).

Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war der Vergleich der Prophylaxe mit Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase mit der Routineprophylaxe mit einer Faktor-basierten Therapie in der Beobachtungsphase, gemessen an der ABR der behandelten Blutungen. Weitere wichtige Wirksamkeitsziele der Studie waren die Bewertung der Prophylaxe mit Marstacimab im Vergleich zur Routineprophylaxe mit einer Faktor-basierten Therapie, gemessen an der Inzidenz von Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen und Blutungen insgesamt, sowie die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (*health-related quality of life*, HRQoL).

Tabelle 2 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für die Prophylaxe mit Marstacimab im Vergleich zur Routineprophylaxe mit der Faktor-basierten Therapie. Marstacimab zeigte Nicht-Unterlegenheit und statistische Überlegenheit gegenüber der Routineprophylaxe mit der Faktor-basierten Therapie, gemessen an der ABR der behandelten Blutungen.

Tabelle 2. Vergleich der ABR unter einer Prophylaxe mit Hympavzi gegenüber einer vorherigen Faktor-basierten Routineprophylaxe bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ohne Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Inhibitoren

Nach Testhierarchie aufgelistete Endpunkte	Faktor-basierte Routineprophylaxe während der 6-monatigen BP (n = 83)	Prophylaxe mit Hympavzi während der 12-monatigen ABP (n = 83)
Behandelte Blutungen (primär)		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-2,77 (-5.37; -0,16) p-Wert = 0,0376*	
Teilnehmer mit 0 Blutungen, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontanblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-2,09 (-4,23; 0,06) Nicht-Unterlegenheit*	
Gelenkblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-1,53 (-3,70; 0,64) Nicht-Unterlegenheit*	
Blutungen insgesamt, behandelt und unbehandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-2,87 (-5,61; -0,12) Nicht-Unterlegenheit*	
Zielgelenkblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-0,86 (-2,41; 0,70) Nicht-Unterlegenheit*	

*Kriterium erfüllt (Nichtunterlegenheit/p-Wert bei Überlegenheit)

- Das im Prüfplan festgelegte Kriterium für die Nichtunterlegenheit (oberer Grenzwert des 95 %-KI für die Differenz) betrug für behandelte Blutungen, spontane Blutungen und Gelenkblutungen 2,5 sowie für Zielgelenkblutungen 1,2 und Blutungen insgesamt 2,9. Wenn das Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt war, wurde anschließend auf die Überlegenheit getestet und geprüft, ob das Konfidenzintervall Null ausschloss.
- p-Wert für die Überlegenheitsprüfung.
- Geschätzter Mittelwert, Differenz und Konfidenzintervalle (KI) für die ABR wurden nach dem negativen binomialen Regressionsmodell berechnet.
- Anpassung der Blutungsdefinitionen basierend auf ISTH-Kriterien (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)
- Behandelte Blutungen = mit FVIII oder FIX behandelte Blutungen
- Blutungen insgesamt = mit FVIII oder FIX behandelte sowie unbehandelte Blutungen
- ABR = annualisierte Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, BP = Beobachtungsphase, ABP = aktive Behandlungsphase, RP = Routineprophylaxe

Interimsanalyse der Studie B7841007

In der offenen Verlängerungsphase der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie erhielten 87 Patienten für bis zu weitere 16 Monate (Mittelwert 7 Monate) Marstacimab in der während der Teilnahme an Studie B7841005 festgelegten Dosis (d. h. 150 mg oder 300 mg einmal wöchentlich subkutan). Dabei zeigte sich eine langfristige Wirksamkeit (> 12 Monate) von Marstacimab ohne Feststellung neuer Sicherheitssignale.

Zur Bewertung der Prophylaxe mit Marstacimab im Zeitverlauf wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Der modellbasierte Mittelwert und weitere deskriptive Zusammenfassungen im Hinblick auf die ABR der behandelten Blutungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3. ABR unter einer Prophylaxe mit Hympavzi im Zeitverlauf bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ohne Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Inhibitoren

Endpunkt	Zeitintervall		
	Erste 6 Monate der ABP (n = 116)	Zweite 6 Monate der ABP (n = 112)	B7841007* (n = 87)
Behandelte Blutungen			
Mittlere ABR (95 %-KI)	4,95 (3,67; 6,68)	3,25 (2,38; 4,42)	2,79 (1,90; 4,09)
Mediane ABR (IQR)	2,00 (0,00; 5,99)	1,91 (0,00; 4,09)	0,00 (0,00; 4,10)

*In B7841007 erhielten Patienten Marstacimab für bis zu 16 weitere Monate (Mittelwert 7 Monate).

- Geschätzter Mittelwert und Konfidenzintervalle (KI) für die ABR wurden nach dem negativen binomialen Regressionsmodell berechnet.
- Medianwert und Interquartilsabstand (IQR), d. h. 25. Perzentil bis 75. Perzentil für die ABR, stammen aus der deskriptiven Zusammenfassung.
- ABR = annualisierte Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, IQR = Interquartilsabstand (*interquartile range*), ABP = aktive Behandlungsphase (B7841005), n = Anzahl Patienten mit verfügbaren Analysedaten für jedes Zeitintervall

Immunogenität

Während des 12-monatigen Behandlungszeitraums der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie B7841005 entwickelten 23 der 116 (19,8 %) mit Marstacimab behandelten und für ADA auswertbaren Patienten Antikörper gegen den Wirkstoff (*antidrug antibodies*, ADA). ADAs waren bei 61 % (14/23) vorübergehend und bei 39 % (9/23) der ADA-positiven Patienten persistierend, was auf ein vorübergehendes ADA-Profil bei der Mehrheit der Patienten hinweist. Bei 22/23 Patienten (95,7 %) bildeten sich die ADA-Titer bis zum Ende der Studie zurück. Neutralisierende Antikörper (nAk) bildeten sich während der Studie bei 6/116 (5,2 %) der mit Marstacimab behandelten und für ADA auswertbaren Patienten. Die nAk waren bei allen Patienten vorübergehend, und am Ende der Studie wurde kein Patient positiv auf nAk getestet. Obwohl bei ADA-positiven Patienten im Vergleich zu ADA-negativen Patienten etwas niedrigere mittlere Marstacimab-Konzentrationen (ca. 24 %–32 %) festgestellt wurden, überschnitten sich die Konzentrationen zwischen diesen beiden Gruppen weitgehend, und es wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen von ADA, einschließlich nAk, auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Marstacimab während der Behandlungsdauer von 12 Monaten festgestellt. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Marstacimab bei Patienten mit ADAs (einschließlich nAk) ähnlich wie bei Patienten ohne ADAs.

In der offenen Verlängerungsstudie der Phase 3 wurde nur einer der 44 für ADA auswertbaren Patienten, die mindestens 6 Monate lang weiter mit Marstacimab behandelt wurden, anhaltend positiv auf ADA getestet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hympavzi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Untergruppen in der Behandlung von kongenitaler Hämophilie A und kongenitaler Hämophilie B gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Marstacimab wurde mittels Nicht-Kompartiment-Analyse bei gesunden Teilnehmern und Hämophilie-A- und -B-Patienten sowie mittels einer populationspharmakokinetischen Analyse einer Datenbank mit 213 Teilnehmern (150 Hämophilie-Patienten und 63 gesunde Teilnehmer) bestimmt, die Marstacimab einmal wöchentlich subkutan (30 mg bis 450 mg) oder intravenös (150 mg und 440 mg) erhielten.

Bei systemischer Exposition gegenüber Marstacimab zeigte das Arzneimittel eine nicht lineare Pharmakokinetik, gemessen an der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) und C_{max}, die überproportional zur Dosis anstieg. Diese nicht-lineare Pharmakokinetik geht auf eine Zielstruktur-vermittelte Arzneimittel-Disposition (*Target-mediated drug disposition*, TMDD) und konzentrationsabhängige nicht-lineare Elimination von Marstacimab zurück, die auftritt, wenn Marstacimab an endotheliales TFPI bindet.

Das mittlere Akkumulationsverhältnis für Marstacimab im Steady-State betrug nach einer subkutanen Dosis einmal wöchentlich von 150 mg und 300 mg im Verhältnis zur Exposition nach der ersten Dosis etwa 3 zu 4. Steady-State-Konzentrationen von Marstacimab werden nach etwa 60 Tagen erwartet, d. h. bei einmal wöchentlicher Verabreichung nach der 8. oder 9. subkutanen Dosis. Die geschätzten Populationsmittelwerte für Marstacimab 150 mg einmal wöchentlich subkutan für $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ und $C_{avg,ss}$ bei Erwachsenen und Jugendlichen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4. Plasmakonzentrationen von Marstacimab im Steady-State nach subkutaner Verabreichung von 150 mg einmal wöchentlich (mit einer Initialdosis von 300 mg subkutan)

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

- Angabe der Daten als arithmetisches Mittel (%VK).
- $C_{min,ss}$ = minimale Plasmakonzentration im Steady-State, $C_{max,ss}$ = maximale Plasmakonzentration im Steady-State, $C_{avg,ss}$ = durchschnittliche Plasmakonzentration im Steady-State

Resorption

Nach mehrfacher subkutaner Verabreichung von Marstacimab bei Hämophilie-Patienten lag die mediane T_{max} zwischen 23 und 59 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Marstacimab nach subkutaner Verabreichung wurde basierend auf einem populationspharmakokinetischen Modell auf etwa 71 % geschätzt. Es wurden keine relevanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit festgestellt, wenn Marstacimab in Arm, Oberschenkel oder Bauch verabreicht wurde.

Verteilung

Das Steady-State-Verteilungsvolumen von Marstacimab bei Hämophilie-Patienten betrug in einer populationspharmakokinetischen Analyse 8,6 l. Diese begrenzte extravaskuläre Verteilung deutet darauf hin, dass Marstacimab auf den intravaskulären Raum beschränkt ist.

Biotransformation

Studien zum Metabolismus von Marstacimab wurden nicht durchgeführt. Ähnlich wie bei anderen therapeutischen Proteinen mit Molekulargewichten oberhalb des Cut-Off-Wertes für die glomeruläre Filtration ist zu erwarten, dass Marstacimab durch Proteolyse katabolisiert und durch Rezeptor-vermittelte Clearance eliminiert wird. Darüber hinaus wird basierend auf der TMDD erwartet, dass Marstacimab auch infolge einer Zielstruktur-vermittelten Clearance durch Bildung eines Marstacimab/TFPI-Komplexes eliminiert wird.

Elimination

Studien zur Ausscheidung von Marstacimab wurden nicht durchgeführt. Aufgrund des Molekulargewichts wird erwartet, dass Marstacimab über katabole Reaktionen abgebaut und nicht über die Nieren ausgeschieden wird. Die Clearance von Marstacimab erfolgt sowohl über lineare als auch über nicht-lineare Mechanismen. Nach mehrfacher subkutaner Verabreichung und basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug die lineare Clearance von Marstacimab etwa 0,019 l/Std. Die mittlere effektive Halbwertszeit von Marstacimab im Steady-State wurde sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche und für alle Dosisgruppen auf etwa 16 bis 18 Tage geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht, Altersgruppe, ethnische Zugehörigkeit und Hämophilie-Typ
Zwar war das Körpergewicht eine wichtige Kovariate zur Beschreibung der Pharmakokinetik von Marstacimab, jedoch ist bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg keine gewichtsabhängige Dosisanpassung erforderlich. Die Clearance (CL) von Marstacimab war bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) im Vergleich zu Erwachsenen (18 Jahre und älter) um 29 % niedriger. Nach Bereinigung um das Gewicht wurde die CL (l/Std./kg) bei Jugendlichen auf etwa 3 % niedriger geschätzt als bei Erwachsenen, was darauf hindeutet, dass die meisten Unterschiede in der CL auf das Gewicht zurückzuführen sind. Dieser Unterschied in der Pharmakokinetik führte nicht zu einem klinisch relevanten Unterschied in der Konzentration des nachgeschalteten pharmakodynamischen Markers Thrombin-Spitzenspiegel zwischen den beiden Gruppen.

Der Einfluss des Hämophilie-Typs auf die Pharmakokinetik von Marstacimab erwies sich in der Patientenpopulation nicht als klinisch relevant.

Die ethnische Zugehörigkeit (asiatisch ggü. nicht asiatisch) wurde nicht als eine Kovariate identifiziert, welche die Pharmakokinetik von Marstacimab beeinflusst. Die gewichtsbereinigte Clearance von Marstacimab war bei asiatischen Patienten um 32 % höher als bei nicht asiatischen Patienten. Dieser Unterschied wird nicht als klinisch relevant angesehen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um mögliche Unterschiede in der Exposition von Marstacimab bei anderen ethnischen Zugehörigkeiten oder Gruppen zu bewerten.

Die Anzahl der Patienten im Alter ab 65 Jahren, die an klinischen Studien zu Marstacimab teilnahmen, war nicht ausreichend, um festzustellen, ob es Unterschiede in der Exposition im Vergleich zu jüngeren Patienten gibt.

Nierenfunktionsstörung
Aufgrund der großen Größe von mAk und der ineffizienten Filtration durch den Glomerulus wird eine Clearance über die Nieren als nicht bedeutsam angesehen. Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Marstacimab durchgeführt.

Alle Patienten mit Hämophilie A und B in der populationspharmakokinetischen Analyse hatten eine normale Nierenfunktion (n = 129, eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2) bzw. eine leichte Nierenfunktionsstörung (n = 21, eGFR von 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2). Eine leichte Nierenfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Marstacimab. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Marstacimab bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

Marstacimab ist ein monoklonaler Antikörper und wird eher durch Katabolismus als durch eine Ausscheidung über die Nieren abgebaut, und es wird nicht erwartet, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisänderung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Marstacimab zu untersuchen, da diese im Allgemeinen als für mAk nicht klinisch relevant angesehen werden.

Alle Patienten mit Hämophilie A und B in den klinischen Studien hatten eine normale Leberfunktion (n = 135, Gesamtbilirubin und AST ≤ ULN (*upper limit of normal*)) bzw. eine leichte Leberfunktionsstörung (n = 15, Gesamtbilirubin > 1 × bis ≤ 1,5 × ULN). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Marstacimab. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Marstacimab bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Marstacimab ist ein monoklonaler Antikörper und wird eher durch Katabolismus als über den Leberstoffwechsel abgebaut, und es wird nicht erwartet, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisänderung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich pharmakologischer Sicherheitsendpunkte, und zur lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Ratten wurden nach subkutaner Injektion reversible gemischte Zellinfiltrationen, Blutungen und Nekrosen an den Injektionsstellen beobachtet. Es wurden keine Studien zur Bewertung des kanzerogenen Potentials, der Mutagenität oder der Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei wiederholter Verabreichung von Marstacimab bei männlichen Ratten in Dosen von bis zu 1 000 mg/kg/Dosis und einer Expositionsgrenze, die dem 212-Fachen der AUC-Exposition bei der klinischen Dosis von 300 mg einmal wöchentlich subkutan entsprach, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat
L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Das Arzneimittel kann aus dem Kühlschrank genommen und im Originalkarton einmalig für einen Zeitraum von höchstens 7 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden. Das Arzneimittel darf anschließend nicht erneut gekühlt werden. Vor Ablauf des Zeitraums für die Lagerung bei Raumtemperatur muss das Arzneimittel verwendet oder verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hympavzi 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jeder Karton enthält eine Einzeldosis-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (Chlorbutyl-Elastomer) und einer festen 27-G-½-Zoll-Nadel aus Edelstahl mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer).

Jede Fertigspritze enthält 1 ml Injektionslösung.

Hympavzi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Karton enthält einen Einzeldosis-Fertigpen.

Die Spritze im Pen besteht aus Typ-I-Glas mit einem Kolbenstopfen (Chlorbutyl-Elastomer) und einer festen 27-G-½-Zoll-Nadel aus Edelstahl mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer).

Jeder Fertigpen enthält 1 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln.

Für eine angenehmere Injektion das Arzneimittel 15 bis 30 Minuten im Umkarton vor direktem Sonnenlicht geschützt Raumtemperatur annehmen lassen.

Lösung vor der Anwendung einer visuellen Prüfung unterziehen. Hympavzi ist eine klare und farblose bis hellgelbe Lösung. Nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trübe oder dunkelgelb ist oder Flocken oder Partikel enthält.

Ausführliche Anweisungen für die Vorbereitung und Verabreichung des Arzneimittels sind der Packungsbeilage und der „Gebrauchsanweisung“ zu entnehmen.

Hympavzi enthält keine Konservierungsstoffe; daher sind nicht verwendete Reste der Injektionslösungen zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Fertigspritze mit 1 ml zu 150 mg [N1]
1 Fertigpen mit 1 ml zu 150 mg [N1]

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Fertigspritze mit 1 ml zu 150 mg [N1]
1 Fertigpen mit 1 ml zu 150 mg [N1]

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0