

Fachinformation

▼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 und einer Osmolarität von etwa 324 mOsm/l.

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:

- Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel):

- ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
- mit Faktor-VIII-Inhibitoren
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel):
 - ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FIX < 1 %)
 - mit 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

Hypavzi 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 Hypavzi 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. schwerwiegenden Infektionen, Sepsis, Trauma, Quetschungen und Krebs, 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 Hypavzi 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 Hypavzi 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 Hypavzi kann wieder aufgenommen werden, sobald sich der Patient nach Beurteilung durch das medizinische Fachpersonal klinisch erholt hat (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis“ unten).

Versäumte Dosis

Für Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 150 mg

Wird eine Dosis versäumt, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich, vor dem Tag der nächsten planmäßigen Dosis, nachzuholen. Anschließend ist das übliche wöchentliche Dosierungsschema mit Anwendung von 150 mg subkutan wieder aufzunehmen, entweder gemäß dem bisherigen

Dosierungsschema oder gemäß einem neuen Schema, das auf dem Verabreichungsdatum der nachgeholten Dosis basiert.

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.

Für Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 300 mg

Werden eine oder mehrere Dosen versäumt, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Anschließend ist das übliche wöchentliche Dosierungsschema mit Anwendung von 300 mg subkutan wieder aufzunehmen, entweder gemäß dem bisherigen Dosierungsschema oder gemäß einem neuen Schema, das auf dem Verabreichungsdatum der nachgeholten Dosis basiert.

Umstellung auf Hypavzi

Umstellung von einer prophylaktischen Faktorsubstitutionstherapie oder von Bypassing-Präparaten auf Hypavzi: Vor Beginn der Behandlung mit Hypavzi müssen die Patienten die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrate) oder Bypassing-Präparaten (z. B. rekombinanter FVIIa [rFVIIa] oder aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat [aPCC]) absetzen. Die Behandlung mit Hypavzi kann jederzeit nach dem Absetzen der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder der Bypassing-Präparate begonnen werden.

Umstellung von Nicht-Faktor-basierten Hämophilietherapien auf Hypavzi: Es liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Umstellung von Patienten mit anderen 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 Hypavzi begonnen wird. Während der Umstellung von anderen Nicht-Faktor-basierten Hämophilie-Arzneimitteln auf Hypavzi kann eine zusätzliche Behandlung mit Gerinnungsfaktorkonzentraten oder Bypassing-Präparaten 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

Hypavzi 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 Hypavzi abgesetzt wurde.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen wird empfohlen, die Gabe von Hypavzi mindestens 7 Tage vor dem Eingriff zu unterbrechen und gemäß lokalem Behandlungsstandard eine Therapie mit einem Gerinnungsfaktorkonzentrat oder einem Bypassing-Präparat einzuleiten. Zudem sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko für eine Venenthrombose zu minimieren, das während des perioperativen Zeitraums erhöht sein kann. Leitlinien zur Dosierung bei Hämophilie-Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, sind der Fachinformation des entsprechenden Gerinnungsfaktorkonzentrats oder Bypassing-Präparats zu entnehmen. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Hypavzi ist der klinische Gesamtzustand des Patienten zu berücksichtigen, einschließlich des Vorliegens postoperativer thromboembolischer Risikofaktoren, der Anwendung anderer Hämostatika und Begleitarmittel (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis“ oben).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab bei Patienten unter laufender ITI ist nicht erwiesen, und es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hypavzi ist ausschließlich für die subkutane Anwendung bestimmt.

Hypavzi 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 Hypavzi 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 (mindestens 5 cm entfernt vom Nabel) und der Oberschenkel. Andere Injektionsstellen sind bei Bedarf ebenfalls zulässig. Die Verabreichung von Hypavzi 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. Dehnungstreifen aufweist.

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

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

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

Während der Behandlung mit Hypavzi 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. Arterielle und venöse thrombotische Ereignisse, einschließlich Embolien, wurden in klinischen Studien mit Marstacimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse traten bei Personen mit multiplen Risikofaktoren für Thromboembolie auf. 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 bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf genetische prothrombotische Erkrankungen (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation), Patienten mit längeren Phasen der Immobilisation, Adipositas und Rauchen
- Patienten mit aktuell bestehender, akuter schwerer Erkrankung mit erhöhter Gewebefaktor-Expression (z. B. schwere Infektion, Sepsis, Trauma, Quetschungen, Krebserkrankung)
- Patienten, die im perioperativen Umfeld behandelt und/oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Im perioperativen Umfeld kann die gleichzeitige Anwendung von Hypavzi und anderen Hämostatika das Thromboserisiko möglicherweise erhöhen.

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.

Nutzen und Risiken der Anwendung von Hypavzi bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese, mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie 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 der Patienten nach klinischer Indikation einzuleiten.

Die Anwendung von Anti-TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*)-Arzneimitteln, einschließlich Marstacimab, 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 der Verabreichung von Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten sowie Bypassing-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 oder Bypassing-Präparaten bei einem Patienten, der eine Hympavzi-Prophylaxe erhält, indiziert, wird die niedrigste wirksame Dosis entsprechend der Produktinformation empfohlen. Die Patienten sind im Hinblick auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse aufzuklären und zu überwachen. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse ist Hympavzi abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparate oder Bypassing-Präparate (z. B. rFVIIa oder aPCC) 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 der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder Bypassing-Präparate besprechen, die bei Bedarf während der Prophylaxe mit Hympavzi verwendet werden sollen.

Bei der Behandlung von Durchbruchblutungen mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten oder mit Bypassing-Präparaten wird die niedrigste wirksame Dosis gemäß der Fachinformation des Produkts empfohlen. Die Produktinformation des angewendeten Gerinnungsfaktorkonzentrats oder Bypassing-Präparats ist vom medizinischen Fachpersonal zu beachten. Für rFVIIa werden eine Höchstdosis von 90 µg/kg Körpergewicht pro Dosis und eine maximale Häufigkeit der Dosierung von alle 2 Stunden empfohlen. Für aPCC wird eine Höchstdosis von 100 Einheiten/kg Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

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.

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.

Präklinische pharmakodynamische *In-vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden durchgeführt und stützen die gleichzeitige Anwendung von Marstacimab und Bypassing-Präparaten (z. B. rFVIIa oder aPCC) zur Behandlung von Durchbruchblutungen. Die Kombination von Marstacimab mit rFVIIa oder aPCC (bei Hämophilie-A- oder -B-Plasma mit Inhibitoren) führte zu einer höheren Thrombinbildung als bei der alleinigen Behandlung mit Marstacimab, ohne dass die maximalen Thrombinkonzentrationen überstiegen wurden, die bei nicht-hämophilem Plasma unter alleiniger Behandlung mit Marstacimab erzielt wurden; in manchen Fällen lagen die Thrombinkonzentrationen innerhalb des für nicht-hämophiles, normales Plasma angegebenen Bereichs.

An Ratten mit normalen FVIII- und FIX-Werten durchgeführte präklinische pharmakodynamische *In-vivo*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen stützen ebenfalls die gleichzeitige Anwendung von Marstacimab und rFVIIa bei einer maximalen klinischen Dosis von $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ oder aPCC bei einer maximalen klinischen Dosis von 100 Einheiten/kg zur Behandlung von Durchbruchblutungen. Bei Ratten mit normaler Hämostase wurde bei höheren rFVIIa-Dosen eine erhöhte Inzidenz und/oder ein höherer Schweregrad akuter Thromben/Embolien in der Lunge und an der Injektionsstelle beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Hinweise zur Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten oder Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Marstacimab erhalten, siehe Abschnitt 4.4.

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 Hypavzi erhalten, müssen während und für mindestens 1 Monat nach Absetzen der Behandlung mit Hypavzi 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 Hypavzi bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hypavzi 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Marstacimab basiert auf gepoolten Daten aus klinischen Studien. Die schwerwiegendste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die aus den klinischen Studien mit Marstacimab berichtet wurde, war Thrombose (0,6 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten nach der Behandlung mit Marstacimab berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (11,4 %).

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) sowie auf Daten von Patienten, die aus der BASIS-Studie in die offene Verlängerungsstudie (OLE, siehe Abschnitt 5.1) übergegangen sind. Die Daten aus der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie stammen von 167 männlichen Patienten mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren (30,5 %) oder ohne Inhibitoren (69,5 %), die einmal wöchentlich Marstacimab erhielten. Von den 167 Patienten waren 135 (80,8 %)

Erwachsene (ab einem Alter von 18 Jahren), und 32 Patienten (19,2 %) waren Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren). Insgesamt 154 der 159 Patienten, welche den 12-monatigen Behandlungszeitraum abschlossen, wurden anschließend in die laufende OLE-Studie aufgenommen. Die mediane Gesamtdauer der Exposition betrug 1 225 Tage (Spanne 28 bis 1 659 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 ^a	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Thromboembolische Ereignisse (Thrombose ^b)	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^c Pruritus	Häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ^c	Sehr häufig

- Kopfschmerzen umfassen sowohl Kopfschmerzen als auch Migräne.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkung berichtet in der offenen Verlängerungsstudie.
- Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Insgesamt berichteten 19 (11,4 %) 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, Blutung 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

Insgesamt wurde bei 6 (3,6 %) der mit Marstacimab behandelten Patienten ein Ausschlag berichtet.

Bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Inhibitoren und einer allergischen Reaktion auf exogenen Faktor IX in der Anamnese trat schwerer Ausschlag auf, der nach etwa 9 Monaten einsetzte. Der Patient benötigte eine längere Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, um ein Abklingen herbeizuführen, und die Behandlung mit Marstacimab wurde abgebrochen.

Kinder und Jugendliche

Die untersuchte pädiatrische Population umfasste insgesamt 32 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 aufgeführte 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-Inhibitor-domäne (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 mit und ohne Inhibitoren zu einem Anstieg des Gesamt-TFPI und der nachgeschalteten Biomarker der Thrombinbildung wie Prothrombin-Fragment 1+2, Thrombin-Spitzenpiegel 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.

Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der pharmakodynamischen Wirkungen zwischen Hämophilie-Patienten mit und ohne Inhibitoren nach wöchentlicher subkutaner Anwendung von Marstacimab.

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, die eine Nicht-Inhibitor-Kohorte von 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 umfasste, 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 Population der Nicht-Inhibitor-Kohorte zeichnete sich durch einen schweren Blutungsphänotyp aus. In der 6-monatigen Beobachtungsphase betragen die mittleren annualisierten Blutungsraten (*annualised bleeding rates*, ABRs) vor der Umstellung auf die wöchentliche Marstacimab-Prophylaxe in der Bedarfstherapie- und Prophylaxe-Kohorte 39,86 bzw. 7,90. Alle Patienten (100 %) in der Bedarfstherapie-Kohorte hatten bei Studienbeginn Blutungen in einem oder mehr Zielgelenken und 36,4 % hatten bei Studienbeginn Blutungen in 3 oder mehr Zielgelenken. In der Routineprophylaxe-Kohorte hatten 55,4 % 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 Nicht-Inhibitor-Kohorte 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 Hypavzi 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 Hypavzi während der 12-monatigen ABP (n = 83)
Behandelte Blutungen (primär)		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-2,81 (-5,42; -0,20) p-Wert = 0,0349*	
Patienten mit 0 Blutungen, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontanblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-2,11 (-4,26; 0,03) Nicht-Unterlegenheit*	
Gelenkblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-1,55 (-3,73; 0,62) Nicht-Unterlegenheit*	
Blutungen insgesamt, behandelt und unbehandelt		

Nach Testhierarchie aufgelistete Endpunkte	Faktor-basierte Routineprophylaxe während der 6-monatigen BP (n = 83)	Prophylaxe mit Hypavzi während der 12-monatigen ABP (n = 83)
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-2,91 (-5,66; -0,17) Nicht-Unterlegenheit*	
Zielgelenkblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Differenz ggü. RP (95 %-KI)	-0,87 (-2,42; 0,69) 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 (Nicht-Inhibitor-Kohorte)

In der offenen Verlängerungsphase der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie erhielten 107 Patienten für bis zu weitere 43 Monate (Mittelwert 31 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 von Marstacimab.

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 Hypavzi im Zeitverlauf bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ohne Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Inhibitoren

Endpunkt	Zeitintervall während der OLE-Studie B7841007*			
	Jahr 1 (n = 107)	Jahr 2 (n = 103)	Ab Jahr 3 (n = 96)	Insgesamt (n = 107)
Behandelte Blutungen				
Mittlere 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)
Mediane 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)

*In B7841007 erhielten Patienten Marstacimab für bis zu 43 weitere Monate (Mittelwert 31 Monate).

Jahr 1: Tag 1 bis Tag 365; Jahr 2: Tag 366 bis Tag 730; Ab Jahr 3: Tag 731 bis zum Datenschnitt nach 43 Monaten

Endpunkt	Zeitintervall während der OLE-Studie B7841007*			
	Jahr 1 (n = 107)	Jahr 2 (n = 103)	Ab Jahr 3 (n = 96)	Insgesamt (n = 107)

- 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*), n = Anzahl Patienten mit verfügbaren Analysedaten für jedes Zeitintervall

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

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

Bei der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie handelte es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Crossover-Studie, die eine Inhibitor-Kohorte von 51 erwachsenen und jugendlichen männlichen Patienten (ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg) mit schwerer Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren umfasste, die zuvor eine Bedarfstherapie (n = 48) oder Prophylaxe (n = 3) mit Bypassing-Präparaten (rFVIIa oder aPCC) erhalten hatten. Bei allen Patienten wurden Inhibitoren in der Anamnese dokumentiert. Patienten, die zuvor oder aktuell aufgrund bestehender oder früherer koronarer Herzkrankheit, Venen- oder Arterienthrombose oder ischämischer Erkrankung behandelt wurden, waren von der Studie ausgeschlossen.

Nach der 6-monatigen Beobachtungsphase erhielten die Patienten eine anfängliche Initialdosis von 300 mg Marstacimab, 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 vier der 51 Patienten (7,8 %), die Marstacimab mindestens 6 Monate lang erhielten, wurde die Erhaltungsdosis erhöht.

Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war der Vergleich der Prophylaxe mit Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase mit der Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten in der Beobachtungsphase, gemessen an der ABR der behandelten Blutungen. Weitere wichtige Wirksamkeitsziele der Studie umfassten die Bewertung der Prophylaxe mit Marstacimab im Vergleich zur Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten, gemessen an der Inzidenz von Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen und Blutungen insgesamt, sowie die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (HRQoL).

Das mittlere Alter der 51 mit Marstacimab behandelten Patienten (78,4% Hämophilie A, 21,6% Hämophilie B) betrug 27,7 Jahre (Mindestalter 12 Jahre, Höchstalter 75 Jahre); 25,5 % der Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt; 74,5 % waren ≥ 18 Jahre alt, 100 % der Patienten waren männlich. In dieser Inhibitor-Kohorte waren 29,4 % der Patienten kaukasisch, 54,9 % asiatisch, 15,7 % schwarz oder afroamerikanisch und 2,0 % der Patienten gaben an, hispanisch- oder lateinamerikanisch zu sein.

Von den 51 behandelten Patienten hatten 48 Patienten vor der Umstellung auf die Behandlung mit Marstacimab eine Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten erhalten, die Daten dieser 48 Patienten wurden zur primären Wirksamkeitsanalyse herangezogen. Diese Population zeichnete sich durch einen schweren Blutungsphänotyp aus. Die mittlere ABR für behandelte Blutungen betrug in der Beobachtungsphase vor der Umstellung auf die wöchentliche Marstacimab-Prophylaxe 19,78. Von

den 48 Patienten hatten 70,8 % bei Studienbeginn ein oder mehr Zielgelenke, und 25,0 % hatten bei Studienbeginn 3 oder mehr Zielgelenke.

Tabelle 4 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für die Prophylaxe mit Marstacimab im Vergleich zur Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten. Marstacimab zeigte Überlegenheit gegenüber der Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten hinsichtlich der Inzidenz von behandelten Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Gesamtblutungen und Zielgelenkblutungen.

Tabelle 4. Vergleich der ABR unter einer Prophylaxe mit Hypavzi gegenüber einer Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Inhibitoren

Nach Testhierarchie aufgelistete Endpunkte	Bedarfstherapie mit Bypassing-Präparaten während der 6-monatigen BP (n = 48)	Prophylaxe mit Hypavzi während der 12-monatigen ABP (n = 48)
Behandelte Blutungen (primär)		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	19,78 (16,12; 24,27)	1,39 (0,85; 2,29)
Verhältnis ggü. BT (95 %-KI)	0,070 (0,042; 0,118)	
p-Wert	< 0,0001	
Teilnehmer mit 0 Blutungen, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Spontanblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	15,27 (12,07; 19,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Verhältnis ggü. BT (95 %-KI)	0,057 (0,035; 0,092)	
p-Wert	< 0,0001	
Gelenkblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	15,15 (11,87; 19,34)	1,10 (0,59; 2,04)
Verhältnis ggü. BT (95 %-KI)	0,072 (0,038; 0,138)	
p-Wert	< 0,0001	
Gesamtblutungen, behandelt und unbehandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	27,29 (22,54; 33,03)	4,36 (2,65; 7,18)
Verhältnis ggü. BT (95 %-KI)	0,160 (0,102; 0,249)	
p-Wert	< 0,0001	
Zielgelenkblutungen, behandelt		
ABR, modellbasiert (95 %-KI)	6,30 (4,32; 9,20)	0,79 (0,36; 1,74)
Verhältnis ggü. BT (95 %-KI)	0,126 (0,062; 0,256)	
p-Wert	0,0001	

- 2-seitiger p-Wert für die Nullhypothese, dass das Verhältnis 0,5 beträgt.
- Geschätzter Mittelwert, Verhältnis und Konfidenzintervalle (KI) für die ABR wurden nach dem negativen binomialen Regressionsmodell berechnet.
- Anpassung der Blutungsdefinitionen basierend auf ISTH-Kriterien.
- Behandelte Blutungen = mit Bypassing-Präparaten behandelte Blutungen
- Gesamtblutungen = mit Bypassing-Präparaten behandelte sowie unbehandelte Blutungen
- ABR = annualisierte Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, BT = Bedarfstherapie, BP = Beobachtungsphase; ABP = aktive Behandlungsphase

Interimsanalyse der Studie B7841007 (Inhibitor-Kohorte)

In der offenen Verlängerungsphase der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie erhielten 47 Patienten für bis zu weiteren 41 Monaten (Mittelwert 19 Monate) Marstacimab in den während der Teilnahme an

der Studie B7841005 festgelegten Dosen (d. h. 150 mg oder 300 mg einmal wöchentlich subkutan). Dabei zeigte sich eine langfristige Wirksamkeit von Marstacimab.

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 5 aufgeführt.

Tabelle 5. ABR unter einer Prophylaxe mit Hypavzi im Zeitverlauf bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Inhibitoren

Endpunkt	Zeitintervall während der OLE-Studie B7841007*			
	Jahr 1 (n = 47)	Jahr 2 (n = 32)	Ab Jahr 3 (n = 14)	Insgesamt (n = 47)
Behandelte Blutungen				
Mittlere 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)
Mediane 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)

*In B7841007 erhielten Patienten Marstacimab für bis zu 41 weitere Monate (Mittelwert 19 Monate).

Jahr 1: Tag 1 bis Tag 365; Jahr 2: Tag 366 bis Tag 730; Ab Jahr 3: Tag 731 bis zum Datenschnitt nach 41 Monaten

- 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*), n = Anzahl Patienten mit verfügbaren Analysedaten für jedes Zeitintervall

Immunogenität

Nach wöchentlicher subkutaner Gabe von Marstacimab über mindestens 1 Jahr bei Hämophilie-Patienten mit und ohne Inhibitoren in den gepoolten Studien B7841005/B7841007 traten bei 39 der 167 im Hinblick auf Anti-Drug-Antikörper (ADA) auswertbaren, mit Marstacimab behandelten Patienten (23,4 %) ADA auf. Die Inzidenzen betragen 25,2 % (34/135) bei Erwachsenen, 15,6 % (5/32) bei Jugendlichen, 23,5 % (12/51) bei Patienten mit Inhibitoren und 23,3 % (27/116) bei Patienten ohne Inhibitoren. Bei 67 % (26/39) der ADA-positiven Patienten waren ADA vorübergehend, während sie bei 31 % (12/39) persistierend waren. Bei 38/39 Patienten (97 %) bildeten sich die ADA-Titer bis zum Ende der Studie zurück. Neutralisierende Antikörper (nAk) bildeten sich während der Studie bei 8/167 (4,8 %; 6/116 Patienten ohne Inhibitoren und 2/51 Patienten mit Inhibitoren) der im Hinblick auf ADA auswertbaren, mit Marstacimab behandelten Patienten. Die nAk waren bei den meisten Patienten (87,5 %) vorübergehend, und am Ende der Studie wurde kein Patient positiv auf nAk getestet. Obwohl bei ADA-positiven Patienten im Vergleich zu ADA-negativen Patienten geringfügig niedrigere mittlere Marstacimab-Konzentrationen (ca. 10 % – 36 % niedriger) festgestellt wurden, überschritten 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 ADA (einschließlich nAk) ähnlich wie bei Patienten ohne ADA.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hypavzi 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 mit und ohne Inhibitoren sowie mittels einer populationspharmakokinetischen Analyse einer Datenbank mit 287 Teilnehmern (224 Hämophilie-Patienten mit und ohne Inhibitoren 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 Zielstrukturvermittelte Arzneimittel-Disposition (*Target-mediated drug disposition*, TMDD) und konzentrationsabhängige nicht-lineare Elimination von Marstacimab zurück, die auftritt, wenn Marstacimab an endotheliales TFPI bindet.

Zwischen Hämophilie-Patienten mit und ohne Inhibitoren wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Marstacimab-Exposition beobachtet.

Das mittlere Akkumulationsverhältnis für Marstacimab im Steady-State betrug nach einer subkutanen Dosis einmal wöchentlich von 150 mg bzw. 300 mg im Verhältnis zur Exposition nach der ersten Dosis etwa 4 zu 5. 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 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Plasmakonzentrationen von Marstacimab im Steady-State bei Hämophilie-A- und -B-Patienten mit und ohne Inhibitoren nach subkutaner Verabreichung von 150 mg Marstacimab einmal wöchentlich (mit einer Initialdosis von 300 mg subkutan)

Parameter	Erwachsene ohne Inhibitoren	Erwachsene mit Inhibitoren	Jugendliche ohne Inhibitoren	Jugendliche mit Inhibitoren
$C_{min,ss}$ (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 %)

- 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 klinisch 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 6,0 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 0,017 l/Std. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wird davon ausgegangen, dass 90 % von Marstacimab etwa 1 Monat nach der letzten Dosis eliminiert sind (die mediane Zeit bis zur Elimination von 50 % des Wirkstoffs beträgt etwa 7 bis 11 Tage).

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 Marstacimab-Expositionen (geometrischer Mittelwert für AUC, C_{\max} und C_{\min} im Steady-State) waren bei Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Hämophilie-Patienten 2,6- bis 3,2-mal höher; der Großteil dieser Unterschiede bei der Exposition ist jedoch auf das Körpergewicht zurückzuführen. Diese Unterschiede in der Pharmakokinetik führten nicht zu einem klinisch relevanten Unterschied in der Konzentration des nachgeschalteten pharmakodynamischen Markers Thrombin-Spitzenpegel 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 nach Adjustierung auf das Körpergewicht nicht als eine Kovariate identifiziert, welche die Pharmakokinetik von Marstacimab beeinflusst. Die körperlsgewichtsadjustierte lineare Clearance von Marstacimab war bei asiatischen Teilnehmern um 26 % höher als bei nicht asiatischen Teilnehmern. 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 ($n = 198$, $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) bzw. eine leichte Nierenfunktionsstörung ($n = 25$, $eGFR$ von 60 bis 89 ml/min/1,73 m²). 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 ($n = 204$, Gesamtbilirubin und $AST \leq ULN$ (*upper limit of normal*)) bzw. eine leichte Leberfunktionsstörung ($n = 20$, Gesamtbilirubin $> 1 \times$ bis $\leq 1,5 \times ULN$). 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.

Arzneimittelwechselwirkung

Die gleichzeitige Anwendung von Marstacimab (50 mg/kg) und rFVIIa bei hämostatisch normalen Ratten wurde bei einer Dosis von 0,8 mg/kg rFVIIa vertragen, aber bei einer höheren Dosis rFVIIa

(3 mg/kg) war die Inzidenz und/oder Schwere akuter Thromben/Embolien in der Lunge und an der Injektionsstelle erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Marstacimab (30 mg/kg) mit aPCC (10–100 Einheiten/kg/Tag) bei hämostatisch normalen Ratten führte zu höheren mittleren Thrombin-Antithrombin-Komplexen sowie zu einem höheren mittleren Thrombozytenvolumen als unter aPCC allein.

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

Hypavzi 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.

Hypavzi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Hympavzi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen ist in Packungen mit 1 Einzeldosis-Fertigpen sowie in Mehrfachpackungen mit 4 Einzeldosis-Fertigpens (4 Packungen mit je 1 Einzeldosis-Fertigpen) erhältlich.

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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hympavzi 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/24/1874/001

Hympavzi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen
EU/1/24/1874/002 1 Fertigpen
EU/1/24/1874/003 4 Fertigpens



Hypavzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen
Hypavzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

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]

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