KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYMPAVZİ 150 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Marstacimab……..150 mg/mL

Marstacimab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamster yumurtalık (CHO) hücrelerinde üretilen bir insan monoklonal immünoglobulin G Tip 1 (IgG1) antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

Polisorbat 80.....0,2 mg/mL
Disodyum edetat.....0,05 mg/mL

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
5,8 pH değerinde, şeffaf, renksiz ile açık sarı arası renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HYMPAVZİ, aşağıdaki hastalıklara sahip 12 yaş ve üstü pediyatrik ve yetişkin hastalarda kanama epizotlarının önlenmesi ve azaltılması için rutin profilaksisinde endikedir:

- Faktör VIII inhibitörsüz hastalarda hemofili A (doğuştan faktör VIII eksikliği) veya
- Faktör IX inhibitörsüz hastalarda hemofili B (doğuştan faktör IX eksikliği).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

HYMPAVZİ tedavisi, hemofili tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Vücut ağırlığı en az 35 kg olan, 12 yaş ve üstü hastalar için önerilen doz, deri altına enjeksiyon ile uygulanan 300 mg'lik ilk yükleme dozu sonrası haftada bir kez deri altına enjeksiyon ile 150 mg şeklindedir.

Tedavi süresi
HYMPAVZİ, uzun süreli profilaktik tedavi için tasarlanmıştır.

Tedavi esnasında doz ayarlamaları
Hekim tarafından kanama olaylarının kontrolünün yetersiz olduğu kararına varıldığında, vücut ağırlığı ≥50 kg olan hastalarda doz ayarlaması, haftalık 300 mg deri altına enjeksiyon şeklinde düşünülebilir. Haftalık 300 mg'ın üzerindeki dozların önerilmesi için veriler yetersizdir.

Doz atlanması
Bir doz atlanırsa, planlanan sonraki dozun gününden önce mümkün olan en kısa sürede marstacimab uygulanmalı ve sonrasında normal haftalık dozlama düzenine devam edilmelidir.

Son alınan dozun üzerinden 13 günden fazla süre geçtiyse, deri altına enjeksiyon şeklinde 300 mg yükleme dozu uygulanmalı ve ardından haftada bir kez deri altına enjeksiyon olarak 150 mg ile devam edilmelidir.

HYMPAVZİ'ye geçiş
Profilaktik faktör replasman tedavisinden HYMPAVZİ'ye geçiş: HYMPAVZİ'ye başlamadan önce hastalar, pıhtılaşma faktörü konsantreleriyle (faktör VIII veya faktör IX konsantreleri) tedaviyi bırakmalıdır. Hastalar, pıhtılaşma faktörü konsantrelerini bıraktıktan sonra herhangi bir zamanda HYMPAVZİ'ye başlayabilir.

Hemofilide faktör dışı tedavilerden HYMPAVZİ'ye geçiş:
Hastaların, faktör dışı tedavilerden marstacimaba geçmesine ilişkin klinik çalışma verileri mevcut değildir. Arınma dönemine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır ancak HYMPAVZİ ile tedaviye başlanmadan önce, etiketteki yarılanma ömrüne göre önceki ilacın yeterli bir arınma dönemine (en az 5 yarılanma ömrü) olanak sağlamak şeklinde bir yaklaşım bulunmaktadır. Hemofilide faktör dışı diğer tedavilerden HYMPAVZİ'ye geçiş esnasında, pıhtılaşma faktörü konsantreleriyle hemostatik destek gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

HYMPAVZİ sadece deri altına uygulanır.

HYMPAVZİ, hekim rehberliğinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Deri altına enjeksiyon tekniği için uygun eğitim verildikten sonra, hekim uygun bulursa hasta veya bakım veren kişiler HYMPAVZİ enjeksiyonu yapabilir.

Deri altına uygulama öncesinde HYMPAVZİ, buzdolabından çıkarılabilir ve doğrudan güneş ışığından korunarak kutu içinde oda sıcaklığında 15 ila 30 dakika ısınmasına izin verilebilir. HYMPAVZİ, sıcak su ya da mikrodalga gibi bir ısı kaynağı kullanılarak ısıtılmamalıdır. HYMPAVZİ buzdolabından çıkarıldıktan sonra 7 gün içinde kullanılmalı veya atılmalıdır (bkz. bölüm 6.4).

HYMPAVZİ, haftada bir kez, günün herhangi bir saatinde, deri altına enjeksiyonla uygulanmalıdır. Önerilen enjeksiyon bölgeleri karın ve uyluktur. Gerekirse, diğer bölgeler kabul edilebilir. Kalçaya HYMPAVZİ kullanıma hazır kalem uygulamasını yalnızca bakım veren kişiler veya sağlık profesyonelleri gerçekleştirmelidir.

300 mg'lik yükleme dozu için, iki HYMPAVZİ 150 mg enjeksiyonunun her biri, farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

Her bir enjeksiyon için, enjeksiyon bölgesinin değiştirilmesi önerilir.

HYMPAVZİ, kemikli bölgelere veya cildin morarmış, kızarmış, hassas veya sert olduğu bölgelere ya da yara veya deride çatlaklar bulunan bölgelere uygulanmamalıdır. HYMPAVZİ, damara enjekte edilmemelidir.

HYMPAVZİ ile tedavi esnasında, deri altına uygulamaya yönelik diğer müstahzarlar tercihen farklı anatomik bölgelere enjekte edilmelidir.

HYMPAVZİ uygulanmasıyla ilgili kapsamlı talimatlar için bölüm 6.6 ve kullanma talimatının sonunda sunulan "Kullanım Talimatları" bölümüne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Ani kanama tedavileriyle kullanıma ilişkin kılavuz:
Faktör VIII ve faktör IX ilaçları, HYMPAVZİ alan hastalarda ani kanamaların tedavisi için uygulanabilir. Ani kanama olaylarının tedavi edilmesi için ilave HYMPAVZİ dozları kullanılmamalıdır. Hekim, HYMPAVZİ profilaksisi alırken gerekirse pıhtılaşma faktörü konsantresinin mümkün olan en düşük etkili dozunun kullanılması da dahil olmak üzere, kullanılacak pıhtılaşma faktörü konsantrelerinin dozu ve planı hakkında tüm hastalar ve/veya bakım veren kişiler ile görüşmelidir (bkz. bölüm 4.4). Lütfen kullanılmakta olan pıhtılaşma faktörü konsantresinin ürün bilgilerine bakınız.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif düzeyde hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamaları önerilmez (bkz. bölüm 5.2). Marstacimab, orta düzeyde veya şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Hafif renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamaları yapılması önerilmez (bkz. bölüm 5.2). Marstacimab, orta düzeyde veya şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üstü hastalarda doz ayarlamaları önerilmez. 65 yaş üstü hastalarda veriler sınırlıdır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda marstacimabın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Vücut ağırlığı<35 kg olan ergenlerde marstacimabın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Perioperatif tedavi yönetimi:
Marstacimabın güvenliliği ve etkililiği, cerrahi ortamda resmi olarak değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda hastalar HYMPAVZİ profilaksisini bırakmadan, minör cerrahi prosedürleri geçirmişlerdir.

Majör cerrahilerde HYMPAVZİ bırakılmalı ve perioperatif dönemde artabilecek venöz tromboz riskini yönetmeye yönelik önlemlerle ve pıhtılaşma faktörü konsantresi ile yerel bakım standardına uygun yönetim başlatılmalıdır. Majör cerrahi geçiren hemofili hastalarında dozaj kılavuzları için pıhtılaşma faktörü konsantresine yönelik ürün bilgilerine bakılmalıdır. HYMPAVZİ tedavisine devam edildiğinde, ameliyat sonrası tromboembolik risk faktörlerinin varlığı, diğer hemostatik ürünlerin ve diğer eş zamanlı ilaçların kullanımı da dahil olmak üzere, hastanın genel klinik durumu dikkate alınmalıdır (yukarıdaki Doz atlanması bölümüne bakınız).

Akut şiddetli hastalığı olan hastalarda yönetim:
Akut şiddetli hastalığı olan hastalarda HYMPAVZİ kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. HYMPAVZİ için geçici doz kesintisinin değerlendirilmesine ilişkin nedenler arasında, koagulasyon aktivitesinin artmış olabileceği akut şiddetli hastalık durumları (ör. ciddi enfeksiyon, sepsis, travma) ve hekimin HYMPAVZİ uygulaması ile ilişkili riskin arttığını öngördüğü durumlar yer almaktadır. Akut şiddetli hastalığın tedavisi, yerel bakım standardına uygun şekilde yönetilmeli ve bu durumda HYMPAVZİ ile tedavinin devam ettirilmesi, ilgili potansiyel risklere göre değerlendirilmelidir. Hasta klinik açıdan iyileştikten sonra HYMPAVZİ tedavisine devam edilebilir (yukarıdaki Doz atlanması bölümüne bakınız).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik
Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka açık olarak kaydedilmelidir.

Tromboembolik olaylar
TFPI inhibisyonunun kaldırılması hastanın koagülasyon potansiyelini artırabilir ve tromboembolik olaylar için hastanın bireysel, multifaktöriyel riskine katkıda bulunabilir. Aşağıdaki hastalar bu müstahzarın kullanımı ile artmış tromboembolik olay riski altında olabilirler:

- Koroner arter hastalığı, venöz veya arteriyel tromboz veya iskemik hastalık öyküsü olan hastalar,
- Halihazırda doku faktörü ekspresyonunun arttığı akut ağır bir hastalık yaşayan hastalar (ciddi enfeksiyon, sepsis, travma, ezilme yaralanmaları, kanser gibi).

Marstacimab daha önce tromboembolik olay öyküsü olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 5.1) ve akut ciddi hastalığı olan hastalarda sınırlı deneyim mevcuttur.

Diğer anti-doku faktörü yolu inhibitörü (anti-TFPI) ürünlerinin kullanımı, yakın zamanda ek hemostatik ajanlara (örn. bypass ajanları) maruz kalan hastalarda tromboembolik komplikasyonlar gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda marstacimab profilaksisi almış hemofili hastalarında herhangi bir tromboembolik olay vakası gözlenmemiştir. Faktör VIII ve faktör IX ürünleri, marstacimab alan hastalarda ani kanamaların tedavisi için güvenli bir şekilde uygulanmıştır. HYMPAVZİ, profilaksisi alan bir hastada faktör VIII veya faktör IX ürünleri endikeyse, ürün bilgilerine göre minimum etkili faktör VIII veya faktör IX ürünü dozu önerilir.

Tromboembolik olay öyküsü olan veya şu anda akut ağır bir hastalık geçiren hastalarda HYMPAVZİ kullanmanın yararı ve riski göz önünde bulundurulmalıdır. Risk altındaki hastalar trombozun erken belirtileri açısından izlenmeli ve mevcut önerilere ve bakım standardına göre tromboembolizme karşı profilaksi önlemleri başlatılmalıdır. Tromboembolizm ile uyumlu tanısal bulgular meydana gelirse, HYMPAVZİ profilaksisi kesilmelidir ve klinik açıdan endike olduğu şekilde yönetilmelidir.

Ani kanamaların tedavisine ilişkin kılavuz
HYMPAVZİ alan hastalarda ani kanamalarının tedavisi için faktör VIII ve faktör IX ürünleri uygulanabilir. Ani kanama olaylarını tedavi etmek için ek HYMPAVZİ dozları kullanılmamalıdır. Hekimler, mümkün olan en düşük etkili pıhtılaşma faktörü konsantresi dozunu kullanmak da dahil olmak üzere, HYMPAVZİ profilaksisi alırken gerekirse kullanılacak pıhtılaşma faktörü konsantrelerinin dozu ve programı hakkında tüm hastalarla ve/veya bakım veren kişilerle görüşmelidir. Uygulanacak pıhtılaşma faktörü konsantresi için ürün bilgilerine bakınız.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Marstacimab ile tedavi gören hastalarda, ilaç aşırı duyarlılığını yansıtabilecek deriyle ilgili döküntü ve kaşıntı reaksiyonları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). HYMPAVZİ ile tedavi

gören hastalar, şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirirse, hastalara HYMPAVZİ'yi bırakmaları ve acil tedavi almaları tavsiyesinde bulununuz.

Faktör inhibitörü olan hasta
Onaylı endikasyon dışında, marstacimab ile tedavi edilen inhibitörlü hemofili hastalarının bulunduğu bir klinik çalışmada, eksojen faktör IX'a karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan bir (%2,9) ağır hemofili B hastasında yaklaşık 9. ayda başlayan ciddi döküntü görülmüştür. Hastanın iyileşmesi için uzun süreli oral kortikosteroid tedavisi gerekmiş ve marstacimab tedavisi kesilmiştir.

Marstacimabın koagülasyon testleri üzerindeki etkileri
Marstacimab tedavisi, aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) ve Protrombin Zamanı (PT) dahil olmak üzere standart pıhtılaşma ölçümlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler oluşturmaz.

Yardımcı maddeler
HYMPAVZİ polisorbat 80 içerir. Polisorbat 80 hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Marstacimab ile klinik ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

Bir monoklonal antikor (mAb) olan marstacimabın katabolizma ile temizlenmesi beklenir. Bu nedenle, katabolik olmayan yollardan temizlenen eş zamanlı müstahzarlarla etkileşimin klerensi üzerinde bir etkisi olması muhtemel değildir. Marstacimab gibi bir biyolojik ürünün, sitokrom P450 enzimlerinin ekspresyonu üzerinde dolaylı etkisi olması da beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
HYMPAVZİ'yi kullanan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, HYMPAVZİ tedavisi esnasında ve bu tedavinin durdurulmasından sonra en az 1 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Gebelik dönemi
Hamile kadınlarda marstacimab kullanımına ilişkin klinik çalışma yoktur. Marstacimab ile hayvan üremesine ilişkin çalışmalar yapılmamıştır. HYMPAVZİ'nin hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarar verip vermeyeceği ya da üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği de bilinmemektedir. HYMPAVZİ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalı; yalnızca hamilelik esnasında ve doğum sonrasında, tromboz riskinin arttığı ve çeşitli hamilelik komplikasyonlarının artan yaygın intravasküler kan pıhtılaşması (DIC) riskiyle bağlantılı olduğu dikkate alınarak, anne için potansiyel fayda, fetüs için olan riskten daha ağır geldiğinde kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalısmalar, gebelik ve/veya embriyonal, fetal gelisim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelisim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi
Marstacimabın, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Marstacimabın, süt üretimi üzerindeki etkisini veya anne sütüne geçmesini değerlendirmek üzere çalışma yürütülmemiştir. İnsan IgG'sinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca anne sütüne geçtiği bilinmektedir ve daha sonra bu miktar düşük konsantrasyonlara düşmektedir; dolayısıyla bu kısa dönemde anne sütüyle beslenen bebeğe yönelik risk göz ardı edilemez. Sonrasında klinik olarak ihtiyaç duyulması halinde emzirme döneminde marstacimab kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda, fertilite açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler belirtilmemektedir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlarda fertilite verileri mevcut değildir. Bu nedenle marstacimabın erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HYMPAVZİ'nin, araç sürme ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Marstacimab ile tedavinin ardından en sık rapor edilen advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ISR'ler) olmuştur (%11,2).

Adverse reaksiyonların listesi
Güvenlilik verileri, faz 3 güvenlilik ve etkililik çalışmasından (BASIS) ve açık etiketli uzatma (OLE) çalışmasından elde edilen birleştirilmiş verilere dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Pivot faz 3 çalışması 12 aylık aktif tedavi döneminden elde edilen veriler, inhibitörsüz hemofili A veya B'li 116 erkek hastanın, haftada bir kez marstacimab uygulamasına maruziyetini yansıtmaktadır. 97 (%83,6) hasta yetişkin (18 yaş ve üzeri) ve 19'u (%16,4) ergendir (12 yaş ila <18 yaş). Verilerin kesildiği tarihte, 12 aylık tedavi dönemini tamamlayan 116 hastanın toplam 87'si daha sonra OLE çalışmasına kaydedilmiştir. Medyan maruz kalma süresi 518,5 gün olmuştur (aralık 28 ila 847 gün).

Marstacimab profilaksisi alan hastalarda rapor edilen advers reaksiyonlar özetlenmektedir. HYMPAVZİ için advers ilaç reaksiyonları, sistem/organ sınıfına (SOC) göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar aşağıda SOC ve sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın : Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Hipertansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan : Döküntü
Yaygın : Kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları[a]

[a] Seçilmiş yan etkilerin açıklanması bölümüne bakınız.

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Toplamda marstacimab ile tedavi gören hastaların %11,2'si ISR bildirmiştir. Marstacimab klinik çalışmalarında gözlemlenen ISR'lerin çoğunluğu geçici olmuştur ve hafif ile orta düzey arasında oldukları rapor edilmiştir. Meydana gelen enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının hiçbiri, doz ayarlaması veya ilacın kesilmesine yol açmamıştır. ISR'ler arasında enjeksiyon yerinde morarma, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde hematom, enjeksiyon yerinde sertleşme, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde kaşıntı ve enjeksiyon yerinde şişme yer almaktadır.

Döküntü
İnhibitörsüz popülasyonda, hastaların %0,9'u ciddi olmayan döküntü (derece 1) bildirmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon
Araştırılan pediyatrik popülasyon, toplam 19 ergen hastadan oluşmaktadır (12 ila <18 yaş). Marstacimabın güvenlilik profili, ergenler ve yetişkinler arasında genel olarak uyumlu olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Marstacimab doz aşımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Erken faz çalışmaları sırasında haftada bir subkutan olarak uygulanan 450 mg marstacimaba 3 aya kadar maruz kalan ≥50 kg ağırlığındaki az sayıda yetişkin hastada ciddi advers olay meydana gelmemiştir. Ancak bu küçük bir gruptur ve daha uzun süreli yüksek maruziyetlerin etkisi bilinmemektedir. Tavsiye edilenden daha yüksek dozların alınması hiperkoagülabiliteye neden olabilir.

Kazara doz aşımı yaşayan hastalar, derhal kendi hekimiyle iletişime geçmeli ve yakından izlenmelidir. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyon ve/veya hiperkoagülabilite belirti veya semptomları açısından izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin derhal başlatılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon
<50 kg ağırlığındaki 12-17 yaş arası ergenlerde haftada 150 mg'ı aşan dozlar incelenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Yukarıda açıklanan ilkeler pediyatrik popülasyonda doz aşımı yönetimi için geçerlidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, diğer sistemik hemostatikler
ATC kodu: B02BX11

Etki mekanizması
Marstacimab, ekstrinsik kan pıhtılaşma basamaklarının primer inhibitörü olan, doku faktörü yolu inhibitörünün (TFPI) Kunitz 2 birimine (K2) yönelik bir insan monoklonal IgG1 antikorudur. TFPI başlangıçta, ikinci Kunitz inhibitör birimi (K2) aracılığıyla faktör Xa aktif bölgesine bağlanır ve onu inhibe eder. Marstacimabın TFPI'nin inhibitör aktivitesini nötralize etme etkisi, trombin oluşumunu artırmak ve hemostazı desteklemek için mevcut serbest faktör Xa'yı artırarak ekstrinsik yolu güçlendirmeye ve pıhtılaşmanın intrinsik yolundaki eksiklikleri bypass etmeye hizmet edebilir.

Farmakodinamik etkiler
Anti-TFPI mekanizmasıyla uyumlu olarak, hemofili hastalarına marstacimab uygulanması, protrombin fragmanları 1+2, pik trombin ve D-Dimer gibi, trombin oluşumu için toplam TFPI ve aşağı akış (downstream) biyobelirteçlerinde bir artışa neden olur. Bu değişiklikler, tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşümlü olmuştur. Faz 3 çalışmasında D-Dimer ve protrombin fragmanları 1+2'de fizyolojik değerlerin üzerinde sporadik veya geçici artışlar bildirilmiş olup, bununla ilişkili herhangi bir güvenlik endişesi bulunmamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
FVIII inhibitörsüz hemofili A veya FIX inhibitörsüz hemofili B'li yetişkin ve ergen hastalarda yapılan klinik çalışmalar

İnhibitörsüz hemofili A ve inhibitörsüz hemofili B'li hastalar (≥12 yaş ve ≥35 kg) (B7841005 çalışması)
Pivot faz 3 çalışması, daha önce FVIII ya da FIX ile "ihtiyaç anında" (N=33) veya profilaktik (N=83) tedavi almış, FIX inhibitörsüz ağır hemofili B'li veya FVIII inhibitörsüz ağır hemofili A'lı 116 yetişkin ve ergen erkek (12 yaş ve üzeri ve ≥35 kg) hastayı kapsayan, tek yönlü, çapraz, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Koroner arter hastalığı, venöz veya arteriyel tromboz veya iskemik hastalık için daha önce tedavi görmüş veya halen tedavi görmekte olan ya da bunlarla ilgili öyküsü olan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma popülasyonu, ağır kanama fenotipi ile karakterize edilmiştir. Haftalık marstacimab profilaksisine geçilmeden önce, ihtiyaç anında ve profilaksi kohortları için, ortalama yıllık kanama oranları (ABR'ler), 6 aylık Gözlem Amaçlı Fazda sırasıyla 38 ve 7,85 olmuştur. İhtiyaç anında kohortundaki tüm (%100) hastalarda, çalışmaya girişte bir veya daha fazla hedef eklem ve %36'sında, çalışmaya girişte 3 veya daha fazla hedef eklem mevcuttur. Rutin profilaksi kohortunda, hastaların %56,6'sında, çalışmaya girişte bir veya daha fazla hedef eklem ve %15,7'sinde, çalışmaya girişte 3 veya daha fazla hedef eklem mevcuttur.

Hastaların, ihtiyaç anında veya rutin profilaktik faktör bazlı replasman tedavisi aldığı, 6 aylık Gözlem Amaçlı Faz sonrasında, hastalar marstacimabın ilk 300 mg'lık yükleme dozunu, ardından 12 ay boyunca haftada bir kez marstacimabın 150 mg'lık idame dozlarını almıştır. 2 veya daha fazla ani kanama yaşayan, ≥50 kg ağırlığındaki hastalar için 6 ay sonra, marstacimabın haftada bir kez 300 mg doza yükseltmesine izin verilmiştir. En az 6 ay boyunca marstacimab alan 116 hastadan 14'ünün (%12,1), idame dozlarında doz artırımı uygulanmıştır.

Tedavi grupları arasında ortalama yaş 32,4 olup (min 13, maks 66); hastaların %16,4'ü 12 ila <18 yaşında ve %83,6'sı ≥18 yaşındadır, %100'ü erkektir. Bu çalışmada, hastaların %48,3'ü Beyaz, %50 Asyalı, %0,9'u Siyahi veya Afro-Amerikalı olup ve %0,9'unda ırk bilgisi yoktur; hastaların %10,3'ünün Hispanik veya Latin olduğu tanımlanmıştır. Tüm hastalar, inhibitörsüzdür (%78,4 hemofili A, %21,6 hemofili B).

Çalışmanın primer etkililik amacı, tedavi uygulanmış kanamaların ABR'siyle ölçüldüğü şekilde, Gözlem Amaçlı Fazda rutin profilaktik faktör bazlı tedaviyle, Etkin Tedavi Fazı esnasında marstacimab profilaksisini karşılaştırmaktır. Çalışmanın diğer temel etkililik hedefleri, spontan kanamalar, eklem kanamaları, hedef eklem kanamaları ve toplam kanamaların insidanslarıyla ölçüldüğü şekilde ve hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin (HRQoL) değerlendirilerek ölçüldüğü şekilde, marstacimab profilaksisinin, rutin profilaktik faktör bazlı tedaviye kıyasla değerlendirilmesini içermiştir.

Tablo 1'de, rutin profilaktik faktör bazlı tedaviye kıyasla marstacimab profilaksisinin etkililik sonuçları gösterilmektedir. Marstacimab, tedavi uygulanan kanamaların ABR'siyle ölçüldüğü şekilde, rutin profilaktik faktör bazlı tedaviye göre non-inferiorite ve istatistiksel üstünlük ortaya koymuştur.

Tablo 1: Faktör VIII veya faktör IX inhibitörsüz ≥12 yaş hastalarda HYMPAVZİ profilaksisine karşılık, önceki rutin faktör bazlı profilaksi ile gerçekleşen ABR karşılaştırması

Test hiyerarşisi sıralamasındaki sonlanım noktaları	**6 aylık OP süresince rutin faktör bazlı profilaksi (N=83)**	**12 aylık ATP süresince HYMPAVZİ profilaksisi (N=83)**
Tedavi uygulanan kanamalar (primer)		
ABR, modele dayalı (%95 GA)	7,85 (5,09;10,61)	5,08 (3,4;6,77)
Farka karşı RP (%95 GA)	-2,77 (-5,37;-0,16) p değeri=0,0376*	
0 kanama yaşayan gönüllüler, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontan kanamalar, tedavi uygulanmış		
ABR, modele dayalı (%95 GA)	5,86 (3,54;8,19)	3,78 (2,25;5,31)
Fark ve RP (%95 GA)	-2,09 (-4,23;0,06) non-inferiorite *	
Eklem kanamaları, tedavi uygulanmış		
ABR, modele dayalı (%95 GA)	5,66 (3,33;7,98)	4,13 (2,59;5,67)
Farka karşı RP (%95 GA)	-1,53 (-3,7;0,64) non-inferiorite *	
Toplam kanamalar, tedavi uygulanmış ve tedavi uygulanmamış		
ABR, modele dayalı (%95 GA)	8,84 (5,97;11,72)	5,97 (4,13;7,81)
Farka karşı RP (%95 GA)	-2,87 (-5,61; -0,12) non-inferiorite *	
Hedef eklem kanamaları, tedavi uygulanmış		

ABR, modele dayalı (%95 GA)	3,36 (1,59;5,14)	2,51 (1,25;3,76)
Farka karşı RP (%95 GA)	-0,86 (-2,41;0,7) non-inferiorite *	

*Kriter karşılanmıştır (Non-inferiorite /Üstünlük karşılandıysa p-değeri)
•Protokolde belirtilen non-inferiorite kriteri (fark için %95 GA üst sınırı), tedavi uygulanan kanamalar, spontan kanamalar, eklem kanamaları için 2,5; hedef eklem kanamaları için 1,2; toplam kanamalar için 2,9 olmuştur. Non-inferiorite kriteri karşılanırsa, üstünlük ardından test edilmiş ve güven aralığının sıfırı dışlayıp dışlamadığı belirlenmiştir.
•p-değeri, üstünlük test etme işlemleri içindir.
•ABR için tahmini ortalama, fark ve güven aralıkları (GA'lar), negatif binom regresyon modelinden gelmektedir.
•Kanama tanımları, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) kriterlerine göre uyarlanmıştır.
•Tedavi uygulanan kanamalar=FVIII veya FIX ile tedavi uygulanan kanamalar
•Toplam kanamalar=FVIII veya FIX ile tedavi uygulanan ve uygulanmayan kanamalar
•ABR=Yıllık Kanama Oranı; GA=Güven Aralığı; OP=Gözlem Amaçlı Faz; ATP=Aktif Tedavi Fazı; RP=Rutin Profilaksi

B7841007 çalışmasının ara analizi
Pivot faz 3 çalışmasının OLE'sinde, 87 hasta, B7841005 çalışmasına katılım esnasında belirlenen dozlarda (yani, haftada bir kez deri altına 150 mg veya 300 mg), ilave 16 aya kadar (ortalama 7 ay) marstacimab almıştır ve burada, marstacimabın uzun dönem (>12 ay) etkililiği koruduğu gösterilmiş, yeni güvenlilik sinyalleri tanımlanmamıştır.

Zaman içindeki marstacimab profilaksisini değerlendirmek üzere, tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Tedavi uygulanan kanamaların ABR için model bazlı ortalama ve diğer tanımlayıcı özetleri, tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Faktör VIII veya faktör IX inhibitörsüz ≥12 yaş hastalarda zaman içinde HYMPAVZİ profilaksisi ile ABR

Sonlanım noktası	**Zaman aralığı**		
	ATP'nin ilk 6 ayı (N=116)	**ATP'nin ikinci 6 ayı (N=112)**	**B7841007* (N=87)**
Tedavi uygulanan kanamalar			
Ortalama ABR (%95 GA)	4,95 (3,67;6,68)	3,25 (2,38;4,42)	2,79 (1,90;4,09)
Medyan ABR (IQR)	2 (0;5,99)	1,91 (0;4,09)	0 (0;4,1)

*Hastalar, B7841007 esnasında ilave 16 aya kadar (ortalama 7 ay) marstacimab almıştır.
•ABR için tahmini ortalama ve güven aralıkları (GA'lar), negatif binom regresyon modelinden gelmektedir.
•ABR için, medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR), 25. yüzdelik ila 75. yüzdelik dilim, tanımlayıcı özetten gelmektedir.
•ABR=Yıllık Kanama Oranı; G=Güven Aralığı; IQR=Çeyrekler Arası Aralık; ATP=Aktif Tedavi Fazı (B7841005); N=her bir zaman aralığında analizler için verilere katkı yapan hasta sayısı

<u>İmmünojenisite</u>
Pivot faz 3 B7841005 çalışmasında 12 aylık tedavi döneminde, marstacimab ile tedavi gören Anti-ilaç antikorlarının (ADA'nın) değerlendirilebilir olduğu 116 hastanın 23'ünde (%19,8) ADA gelişmiştir. ADA'lar, ADA pozitif hastaların %61'inde (14/23) geçici ve %39'unda (9/23) kalıcı olmuştur; bu da, hastaların çoğunluğunda geçici bir ADA profili olduğuna işaret

etmektedir. ADA titreleri, çalışmanın sonu itibarıyla 22/23 (%95,7) hastada ortadan kalkmıştır. Çalışma esnasında ADA'nın değerlendirilebilir olduğu, marstacimab ile tedavi gören 6/116 (%5,2) hastada nötralizan antikorlar (NAb'ler) gelişmiştir. NAb'ler tüm hastalarda geçici olmuştur ve çalışmanın sonunda hiçbir hasta NAb pozitif olmamıştır. ADA-pozitif hastalarda ADA-negatif hastalara kıyasla biraz daha düşük ortalama marstacimab konsantrasyonları (yaklaşık %24-%32 daha düşük) bildirilmiş olsa da, konsantrasyonlar bu 2 grup arasında büyük ölçüde örtüşmüştür ve NAb'ler de dahil olmak üzere ADA'ların, 12 aylık tedavi süresince marstacimabın güvenliliği veya etkililiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Genel olarak, marstacimab güvenlilik profili, ADA'ları olan (NAb'ler dahil) ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur.

Faz 3 OLE çalışmasında, ADA'nın değerlendirilebilir olduğu, en az 6 ay boyunca marstacimab almaya devam eden 44 hastadan yalnızca birinde, kalıcı ADA pozitiftiği izlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Marstacimab farmakokinetiği sağlıklı gönüllüler ile hemofili A ve B hastalarında yapılan bölmesiz analizin yanı sıra haftada bir kez deri altına (30 mg ila 450 mg) ya da toplardamar (ven) içine (150 ve 440 mg) marstacimab dozları alan 213 gönüllüden (150 hemofili hastası ve 63 sağlıklı gönüllü) oluşan bir veritabanı üzerinde yapılan popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenmiştir.

Marstacimab doğrusal olmayan farmakokinetik sergilemiştir; EAA ve Cmaks ile ölçüldüğü şekilde, sistemik marstacimab maruziyeti, dozla orantılı artıştan daha fazla artmıştır. Bu doğrusal olmayan farmakokinetik davranışa, marstacimab endotelyal TFPI'ya bağlandığında meydana gelen, konsantrasyona bağımlı, doğrusal olmayan marstacimab eliminasyonu ve hedef aracılı ilaç dispozisyonu (TMDD) neden olmaktadır.

Marstacimab için ortalama kararlı durum birikme oranı, haftada bir deri altına 150 mg ve 300 mg dozaj uygulanmasının ardından, ilk doz maruziyetine kıyasla yaklaşık 3 ila 4 olmuştur. Marstacimabın kararlı durum konsantrasyonlarına, yaklaşık 60 günde, yani haftada bir kez uygulandığında 8. veya 9. deri altı dozla ulaşılması beklenmektedir. Yetişkinler ve ergenlerde haftada bir kez marstacimab 150 mg deri altına uygulama ile ortalama $C_{maks,ss}$, $C_{min,ss}$ ve $C_{ort,ss}$ değerlerinin popülasyon tahminleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: HYMPAVZİ 150 mg'ın haftada bir kez deri altına uygulanmasının (deri altına 300 mg yükleme dozu ile) ardından kararlı durum marstacimab plazma konsantrasyonları

Parametre	Yetişkinler	Ergenler
$C_{min,ss}$ (nanogram/mL)	13.700 (%90,4)	27.300 (%53,2)
$C_{maks,ss}$ (nanogram/mL)	19.700 (%77,5)	34.700(%48,5)
$C_{ort,ss}$ (nanogram/mL)	16.500 (%81,2)	32.100 (%49,5)

•Veriler aritmetik ortalama (%CV) olarak sunulmuştur.

•$C_{min,ss}$=kararlı durumda en düşük plazma konsantrasyonu; $C_{maks,ss}$=kararlı durumda en yüksek plazma konsantrasyonu; $C_{ort,ss}$=kararlı durumda ortalama plazma konsantrasyonu

Emilim:

Hemofili hastalarına deri altına çoklu marstacimab uygulanmasının ardından, medyan T_{maks} değeri 23 ila 59 saat aralığında olmuştur. Popülasyon farmakokinetik modellemesine göre, deri altına uygulamanın ardından marstacimab biyoyararlanımının yaklaşık %71 olduğu tahmin edilmiştir. Marstacimab biyoyararlanımında, kol, uyluk ve karın arasında anlamlı farklar görülmemiştir.

Dağılım:
Bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak, hemofili hastalarında marstacimab kararlı durum dağılım hacmi 8,6 L olmuştur. Bu sınırlı ekstravasküler dağılım, marstacimabın intravasküler alanla sınırlı olduğunu işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:
Marstacimab ile metabolizma çalışmaları yapılmamıştır. Moleküler ağırlıkları glomerüler filtrasyon kesme noktasının üzerinde olan diğer terapötik proteinlere benzer şekilde, marstacimabın, proteolitik katabolizmaya ve reseptör aracılı klirense maruz kalması beklenmektedir. Ayrıca, TMDD temelinde, marstacimabın, marstacimab/TFPI kompleksi oluşumu olarak hedef aracılı klirensle de temizlenmesi beklenmektedir.

Eliminasyon:
Marstacimab ile atılım çalışmaları yapılmamıştır. Moleküler ağırlık temelinde, marstacimabın, katabolik bozunmaya uğraması beklenmektedir ve böbrekten temizlenmesi beklenmemektedir. Marstacimab, doğrusal ve doğrusal olmayan mekanizmalar aracılığıyla temizlenir. Çoklu deri altına dozun ardından ve bir popülasyon FK analizine dayanılarak, doğrusal marstacimab klirensi yaklaşık 0,019 L/sa. olmuştur. Marstacimabın ortalama etkili kararlı durum yarılanma ömrünün, yetişkinler ve ergenler için ve doz grupları arasında yaklaşık 16 ila 18 gün olduğu tahmin edilmiştir.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:
Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vücut ağırlığı, yaş grubu, ırk ve hemofili tipi
Vücut ağırlığı, marstacimab farmakokinetiğinin tanımlanması için önemli bir eş değişken olmasına rağmen, ≥35 kg ağırlığındaki hastalarda, ağırlık nedeniyle dozlamada değişiklik yapılması gerekmez. Marstacimab klirensi (CL), ergenlerde (12 ila <18 yaş), yetişkinlere (18 yaş ve üzeri) kıyasla %29 daha düşük olmuştur. Vücut ağırlığı için ayarlama yapıldıktan sonra, ergenlerde CL'nin (L/sa./kg), yetişkinlere kıyasla yaklaşık %3 daha düşük olduğu tahmin edilmiş, böylelikle ağırlığın, CL'deki farklılıkların çoğunun nedeni olduğu işaret edilmiştir. FK'deki bu fark, 2 grup arasında aşağı akış (downstream) farmakodinamik belirteç pik trombin seviyelerinde klinik açıdan anlamlı bir farklılığa dönüşmemiştir.

Hemofili tipinin, marstacimabın farmakokinetiği üzerindeki etkisinin, hasta popülasyonunda klinik açıdan ilişkili olduğu saptanmamıştır.

Irk (Asyalı ve Asyalı olmayan) marstacimab farmakokinetiğini etkileyen bir ortak değişken olarak tanımlanmamıştır. Marstacimabın ağırlığa göre ayarlanmış klerensi Asyalı hastalarda Asyalı olmayan hastalara kıyasla %32 daha yüksektir. Bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Diğer ırklarda veya etnik kökenlerde marstacimab maruziyetindeki potansiyel farklılıkları değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Marstacimab kullanılan klinik çalışmalarda, daha genç hastalara kıyasla maruziyette farklar olup olmadığının belirlenmesi için yeterli sayıda 65 yaş ve üzeri hasta yer almamıştır.

Renal bozukluk
Büyük boyutları ve glomerulustan etkili olmayan filtrasyonları nedeniyle, mAb'lerin eliminasyonu için böbrek klirensinin önemli olduğu kabul edilmemektedir. Renal bozukluğun marstacimabın FK'sı üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Popülasyon farmakokinetik analizindeki hemofili A ve B'li tüm hastalarda normal böbrek işlevi (N=129; eGFR ≥90 mL/dk./1,73 m^2) veya hafif renal bozukluk (N=21; eGFR 60 ila 89 mL/dk./L,73 m^2) mevcuttur. Hafif renal bozukluk, marstacimabın farmakokinetiğini etkilememiştir. Orta düzey veya şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda marstacimab kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir.

Marstacimab monoklonal bir antikordur ve renal atılımdan ziyade katabolizma yoluyla temizlenir ve renal bozukluğu olan hastalar için doz değişikliği gerekmesi beklenmez.

Hepatik bozukluk
mAb'ler için genel olarak klinik açıdan anlamlı kabul edilmediğinden, hepatik bozukluğunun marstacimab FK'sı üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Klinik çalışmalardaki hemofili A ve B'li tüm hastalarda normal karaciğer işlevi (N=135; toplam bilirubin ve AST ≤ULN) veya hafif hepatik bozukluk (N=15; toplam bilirubin >1× ila ≤1,5×ULN) mevcuttur. Hafif hepatik bozukluk, marstacimabın farmakokinetiğini etkilememiştir. Orta düzey veya şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda marstacimab kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir.

Marstacimab monoklonal bir antikordur ve hepatik metabolizmadan ziyade katabolizma yoluyla temizlenir ve hepatik bozukluğu olan hastalar için dozda bir değişiklik gerekmesi beklenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakoloji sonlanım noktaları ve lokal tolerans dahil olmak üzere tekrarlı doz toksisitesine dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. Subkutan enjeksiyonu takiben sıçanlarda enjeksiyon bölgelerinde geri dönüşümlü karışık hücre infiltrasyonu, hemoraji ve nekroz gözlenmiştir. Karsinojenite, mutajenite veya embriyo-fetal gelişim üzerindeki etki potansiyelini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır..

Fertilitede bozukluk
Marstacimab, erkek sıçanlara 1.000 mg/kg/doza kadar ve haftada bir kez deri altına 300 mg klinik dozunda EAA maruziyetinin 212 katı bir maruziyet marjında tekrarlı doz olarak uygulandığında fertiliteyi veya erken embriyonik gelişimi etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat
L-Histidin
L-Histidin monohidroklorür
Polisorbat 80 (E433)
Sükroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmadığı durumlarda, bu müstahzar, diğer müstahzarlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

2 yıl.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).
Dondurmayınız.
Kullanıma hazır kalemi, ışıktan korumak için orijinal kutusunun içinde saklayınız.

Tıbbi ürün, buzdolabından çıkarılabilir ve oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) en fazla 7 günlük tek bir dönem için orijinal kutusunda saklanabilir. Tıbbi ürün, buzdolabına geri konulmamalıdır. Bu oda sıcaklığında saklama dönemi sona ermeden önce, ürün kullanılmalı ya da atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her kutuda, tek dozluk, kullanıma hazır kalem vardır. Kalemin içindeki enjektör, piston tıpası (klorobütil elastomer) ve iğne kılıflı (termoplastik elastomer), paslanmaz çelik 27 ölçek (½ inç) kilitli iğnesi olan, Tip I camdan yapılmıştır.

Kullanıma hazır kalemlerin her biri, 1 mL enjeksiyonluk çözelti içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tıbbi ürün yalnızca tek kullanımlıktır.

Çalkalamayınız.

Daha rahat bir enjeksiyon için tıbbi ürünün, doğrudan güneş ışığından korunarak yaklaşık 15 ila 30 dakika boyunca kutu içinde ısınarak oda sıcaklığına gelmesine izin veriniz.

Kullanmadan önce çözeltiyi görsel olarak inceleyiniz. HYMPAVZİ, şeffaf ve renksiz ile açık sarı arası bir çözeltidir. Tıbbi ürün bulanıksa, koyu sarı renkliyse veya içinde tanecikler ya da partiküller varsa kullanmayınız.

Ürünün hazırlanması ve uygulanmasına ilişkin kapsamlı talimatlar, Kullanma Talimatı ve Kullanma Talimatının sonunda yer alan "HYMPAVZİ kullanma talimatları" bölümünde verilmiştir.

HYMPAVZİ koruyucu içermez; bu nedenle, kullanılmamış bölümler atılmalıdır.

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199
İç Kapı No: 106 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2025/325

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ