

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нуправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Нуправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нуправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg марстацимаб (marstacimab) в 1 ml разтвор.

Нуправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg марстацимаб (marstacimab) в 1 ml разтвор.

Марстацимаб е човешко моноклонално антитяло, представляващо имуноглобулин G тип 1 (IgG1), произведено в клетки от яйчници на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Нуправзи съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всеки ml от разтвора.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до светложълт разтвор с pH 5,8 и осмоларитет приблизително 324 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нуправзи е показан за рутинна профилактика на епизоди на кървене при пациенти на възраст 12 години и по-големи с тегло най-малко 35 kg с:

- Хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII):
 - без инхибитори на фактор VIII, които имат тежко заболяване (FVIII <1%), или
 - с инхибитори на фактор VIII
- Хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX):
 - без инхибитори на фактор IX, които имат тежко заболяване (FIX <1%), или
 - с инхибитори на фактор IX

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на хемофилия. Лечението трябва да се започне, когато не е налично кървене.

Дозировка

Препоръчителната доза при пациенти на възраст 12 години и по-големи с тегло най-малко 35 kg е начална натоварваща доза 300 mg чрез подкожна инжекция, последвана от 150 mg чрез подкожна инжекция веднъж седмично, по което и да е време на деня.

Продължителност на лечението

Нумправзи е предназначен за дългосрочно профилактично лечение.

Корекции на дозата по време на лечението

Може да се обмисли корекция на дозата до 300 mg подкожна инжекция седмично при пациенти с тегло ≥ 50 kg, когато медицинският специалист прецени, че контролът на кървенето е недостатъчен. Не трябва да се превишава максималната седмична доза 300 mg.

Насоки за лечение на внезапно кървене

Не трябва да се използват допълнителни дози Нумправзи за лечение на събития на внезапно кървене. За насоки относно лечението на събития на внезапно кървене, вижте точка 4.4.

Лечение при пациенти с остро тежко заболяване

При остри тежки заболявания с повишена експресия на тъканен фактор, като сериозни инфекции, сепсис, травма, наранявания с компресия на тъканите и раково заболяване, потенцирането на възпалителния отговор чрез съпътстващо инхибиране на инхибитора на пътя на тъканния фактор (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) може да представлява риск от нежелани реакции, особено тромбоза (вж. точка 4.4).

Лечението на остро тежко заболяване трябва да се провежда съгласно местното стандартно лечение и продължаващото лечение с Нумправзи при това положение трябва да бъде оценено спрямо съответните потенциални рискове. Може да е необходимо допълнително наблюдение за нежелани реакции и развитие на тромбоемболия при тези пациенти, когато се прилага марстацимаб. Нумправзи трябва да се прекрати временно при проява на клинични симптоми, находки при образна диагностика и/или лабораторни изследвания, съответстващи на тромботични събития, и да се приложи лечение според клиничните показания. Лечението с Нумправзи може да се възобнови след клинично възстановяване на пациента според клиничната преценка на медицинския специалист (вж. точка „Пропуснатата доза“ по-долу).

Пропуснатата доза

При пациенти на поддържаща доза 150 mg

Ако бъде пропуснатата доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро преди деня на следващата планирана доза и след това трябва да се възобнови обичайната схема на подкожно приложение на 150 mg веднъж седмично (същата схема като тази преди пропуснатата доза или нова схема на базата на датата на приложение на пропуснатата доза).

Ако доза е пропуснатата за период повече от 13 дни след последната доза, тогава трябва да се приложи натоварваща доза 300 mg чрез подкожна инжекция, последвана от 150 mg чрез подкожна инжекция веднъж седмично.

При пациенти на поддържаща доза 300 mg

Ако са пропуснати една или повече дози, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и след това трябва да се възобнови обичайната схема на подкожно приложение на

300 mg веднъж седмично (същата схема като тази преди пропуснатата доза или нова схема, базирана на датата на приложение на пропуснатата доза).

Преминаване към Нумправзи

Преминаване от профилактична фактор-заместителна терапия или „байпас“ средства към Нумправзи: Преди започване на Нумправзи пациентите трябва да прекратят лечението с концентрати на фактори на кръвосъсирването (концентрати на фактор VIII или фактор IX) или „байпас“ средства (напр. рекомбинантен FVIIa [rFVIIa] или концентрат на активиран протромбинов комплекс [aPCC]). Пациентите могат да започнат Нумправзи по всяко време след прекратяване на лечението с концентратите на фактори на кръвосъсирването или „байпас“ средствата.

Преминаване от лекарствени продукти за хемофилия, които не са базирани на фактор на кръвосъсирването, към Нумправзи: Липсват данни от клинични проучвания за насоки относно преминаване на пациентите от други лекарствени продукти, които не са базирани на фактор, към марстацимаб. Въпреки че не е проучван период на медикаментозно очистване, един от подходите е да се остави подходящ период на медикаментозно очистване (най-малко 5 полуживота) от предходното средство, на базата на посочения в продуктова информация полуживот, преди започване на лечението с Нумправзи. Може да е необходимо подпомагане на хемостазата с концентрати на фактор или „байпас“ средства при преминаването от лекарствени продукти за хемофилия, които не са базирани на фактор, към Нумправзи.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Марстацимаб не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Марстацимаб не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане.

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Нумправзи не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година поради потенциални проблеми, свързани с безопасността. Безопасността и ефикасността на марстацимаб при педиатрични пациенти на възраст <12 години все още не са установени. Безопасността и ефикасността на марстацимаб при деца и юноши с телесно тегло <35 kg не са установени. Липсват данни.

Лечение при периперативни условия

Безопасността и ефикасността на марстацимаб не са официално оценени в хирургични условия. В клинични проучвания пациенти са претърпели малки хирургични интервенции без прекратяване на профилактиката с Нумправзи.

При големи хирургични интервенции се препоръчва временно спиране на Нумправзи най-малко 7 дни преди това и започване на лечение съгласно местното стандартно лечение с концентрати на фактор на кръвосъсирването или „байпас“ средства и мерки за управление на риска от венозна тромбоза, които може да бъдат засилени в периперативния период. Трябва да се направи справка с продуктова информация на концентрата на фактор на кръвосъсирването

или „байпас“ средството за насоки относно дозата при пациенти с хемофилия, подложени на голяма хирургична интервенция. При възобновяване на лечението с Нумправзи трябва да се вземе предвид общото клинично състояние на пациента, включително постоперативните рискови фактори за тромбоемболия, употребата на други хемостатични продукти и други съпътстващи лекарствени продукти (вж. точка „Пропусната доза“ по-горе).

Индукция на имунна толерантност (Immune tolerance induction, ITI)

Безопасността и ефикасността на марстацимаб при пациенти, получаващи текуща ITI, не са установени и липсват данни.

Начин на приложение

Нумправзи е само за подкожно приложение.

Нумправзи е предназначен за употреба под ръководството на медицински специалист. След подходящо обучение за техниката за подкожно инжектиране пациентът или полагащото грижи лице може да инжектират лекарствения продукт, ако медицинският специалист прецени, че е подходящо.

Преди подкожно приложение Нумправзи може да се извади от хладилника и да се остави в опаковката да се затопли до стайна температура около 15 до 30 минути далече от пряка слънчева светлина (вж. точки 6.4 и 6.6). Лекарственият продукт не трябва да се затопля чрез използване на източници на топлина, като гореща вода или микровълнова печка.

Препоръчителните места на инжектиране са коремът (най-малко на 5 cm от пъпа) и бедрото. Ако е необходимо, може да се използват и други места. Прилагането на Нумправзи в горната част на ръката (само с предварително напълнената спринцовка) и седалището (само с предварително напълнената писалка) трябва да се прави само от полагащо грижи лице или медицински специалист. Лекарственият продукт не трябва да се прилага в области в близост до кост или области, в които кожата е със синини, зачервена, болезнена или втвърдена, или в области с белези или стрии.

За натоварващата доза 300 mg всяка от двете инжекции Нумправзи 150 mg трябва се приложи на различни места на инжектиране.

Препоръчва се промяна на мястото на инжектиране при всяка инжекция.

Нумправзи не трябва да се инжектира във вена или мускул.

По време на лечението с Нумправзи е за предпочитане други лекарствени продукти за подкожно приложение да се инжектират на различни анатомични места.

За подробни указания за приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6 и „Указанията за употреба“ в края на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Тромбоемболични събития

Потискането на TFPI инхибирането може да увеличи коагулационния потенциал на пациента и да допринесе за индивидуален, многофакторен риск от тромбоемболични събития. Артериални и венозни тромботични събития, включително емболия, са съобщени в клинични проучвания с марстацимаб (вж. точка 4.8). Тези събития се наблюдават при лица с множество рискови фактори за тромбоемболия. Пациентите, изброени по-долу, може да са с повишен риск от тромбоемболични събития при употребата на този лекарствен продукт:

- пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето, венозна или артериална тромбоза или исхемия на други органи;
- пациенти с рискови фактори за тромбоемболия, включително, но не само, генетични протромботични заболявания (напр. фактор V Leiden), пациенти с продължителни периоди на обездвижване, затлъстяване и тютюнопушене;
- пациенти с текущо остро тежко заболяване с повишена експресия на тъканен фактор (като сериозна инфекция, сепсис, травма, наранявания с фрактура, рак).
- пациенти, лекувани в периперативни условия и/или подложени на хирургична операция (вж. точка 4.2). В периперативни условия съпътстващата употреба на Нумправзи с други хемостатични средства може потенциално да повиши риска от тромбоза.

Марстацимаб не е проучван при пациенти с анамнеза за предходни тромбоемболични събития (вж. точка 5.1) и има ограничен опит при пациенти с остро тежко заболяване.

Трябва да се вземат предвид ползите и рисковете при употребата на Нумправзи при пациенти с анамнеза за тромбоемболични събития с известни рискови фактори за тромбоемболия или с текущо остро тежко заболяване. Пациентите в риск трябва да се наблюдават за ранни признаци на тромбоза и трябва да се предприемат профилактични мерки срещу тромбоемболия, съгласно настоящите препоръки и стандарта за лечение. Профилактиката с Нумправзи трябва да се прекъсне при диагностични находки, указващи тромбоемболия, и пациентите трябва да се лекуват според клиничните показания.

Употребата на продукти срещу инхибитора на пътя на тъканния фактор (анти-TFPI), включително марстацимаб, се свързва с проявата на тромбоемболични усложнения при пациенти с експозиция на допълнителни хемостатични средства („байпас“ средства) в непосредствена близост. Прилагани са безопасно продукти, съдържащи фактор VIII и фактор IX, или „байпас“ средства за лечение на внезапно кървене при пациенти, получаващи марстацимаб. Ако при пациенти, получаващи профилактика с Нумправзи, са показани продукти, съдържащи фактор VIII или фактор IX, или „байпас“ средства, се препоръчва минималната ефективна доза, съгласно продуктовата информация. Пациентите трябва да бъдат информирани и трябва да се наблюдават за поява на признаци и симптоми на тромбоемболични събития. При съмнение за тромбоемболични събития Нумправзи трябва да се прекрати и трябва да се започне подходящо медицинско лечение.

Насоки за лечение на внезапни кръвоизливи

Продукти, съдържащи фактор VIII и фактор IX, или „байпас“ средства (напр. rFVIIa или aPCC) могат да се прилагат за лечение на внезапни кръвоизливи при пациенти, получаващи Нумправзи. Не трябва да се използват допълнителни дози Нумправзи за лечение на внезапно кървене. Медицинските специалисти трябва да обсъдят с всички пациенти и/или полагащите грижи лица дозата и схемата на прилагане на концентратите с фактор или „байпас“ средствата, които да се използват, докато получават профилактика с Нумправзи.

При лечение на внезапни кръвоизливи с продукти, съдържащи фактор VIII или фактор IX, или с „байпас“ средства, се препоръчва най-ниската ефективна доза, съгласно информацията за предписване на продукта. Медицинските специалисти трябва да направят справка в

продуктовата информация на използвания концентрат на фактор на кръвосъсирването или използваното „байпас“ средство. При rFVIIa се препоръчва максимална доза 90 µg/kg телесно тегло на доза и максимална честота на приложение на всеки 2 часа. При aPCC се препоръчва максимална доза 100 единици/kg телесно тегло в рамките на 24 часа.

Реакции на свръхчувствителност

Кожни реакции, като обрив и пруритус, които може да са проява на лекарствена свръхчувствителност, са наблюдавани при пациенти, лекувани с марстацимаб (вж. точка 4.8). Ако пациенти, лекувани с Нуправзи, развият тежка реакция на свръхчувствителност, посъветвайте пациентите да прекратят Нуправзи и незабавно да потърсят медицинска помощ.

Ефекти на марстацимаб върху коагулационните тестове

Лечението с марстацимаб не води до клинично значими промени при стандартните измервания на коагулацията, включително активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) и протромбиново време (PT).

Помощни вещества

Съдържание на полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80. Полисорбат 80 може да предизвика реакции на свръхчувствителност.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствените взаимодействия с марстацимаб.

Проведени са неклинични *in vitro* проучвания на фармакодинамичните лекарствени взаимодействия и те подкрепят съпътстващата употреба на марстацимаб с „байпас“ средства (напр. rFVIIa или aPCC) за лечение на внезапни кръвоизливи. Комбинацията на марстацимаб с rFVIIa или aPCC (в плазма при хемофилия А и В с инхибитори) води до повишаване на образуването на тромбин в сравнение с лечението с марстацимаб самостоятелно без превишаване на пиковите тромбинови нива, постигнати в нехемофилна плазма, третирана с марстацимаб самостоятелно; в някои случаи тромбиновите нива са в рамките на диапазона, съобщен за нехемофилна нормална плазма.

Неклиничните *in vivo* проучвания за фармакодинамични лекарствени взаимодействия, проведени при плъхове с нормални нива на FVIII и FIX, също подкрепят съпътстващата употреба на марстацимаб с rFVIIa при максимална клинична доза $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ или с aPCC при максимална клинична доза 100 единици/kg за лечение на внезапни кръвоизливи. Повишена честота и/или тежест на остри тромби/емболи в белия дроб и на мястото на инжектиране са наблюдавани при плъхове с нормална хемостаза при по-високи дози rFVIIa (вж. точка 5.3).

Вижте точка 4.4 за насоки относно употребата на концентрати на фактори на съсирването или „байпас“ средства за лечение на внезапни кръвоизливи при пациенти, получаващи профилактика с марстацимаб.

Очаква се марстацимаб да се елиминира чрез катаболитни пътища, бидейки моноклонално антитяло (mAb). Поради това няма вероятност от повлияване на клирънса му чрез взаимодействие със съпътстващи лекарствени продукти, елиминирани чрез некатаболитни пътища. Не се очаква индиректен ефект на биологичен продукт, като марстацимаб, върху експресията на цитохром P450 ензимите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал, получаващи Нумправзи, трябва да използват ефективна контрацепция по време на и най-малко 1 месец след спиране на лечението с Нумправзи.

Бременност

Не са провеждани клинични проучвания за употребата на марстацимаб при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с марстацимаб. Не е известно дали Нумправзи може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена, или да повлияе на репродуктивните способности. Нумправзи трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката превишава риска за плода, като се вземе предвид, че по време на бременността и след раждането рискът от тромбоза е повишен и че редица усложнения по време на бременност се свързват с повишен риск от дисеминирана интраваскуларна коагулация (disseminated intravascular coagulation, DIC).

Кърмене

Не е известно дали марстацимаб се екскретира в кърмата при хора. Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на марстацимаб върху производството на кърма или наличието му в кърмата. Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като намаляват до ниски концентрации скоро след това; поради това не може да се изключи риск за кърмачето по време на този кратък период. След това марстацимаб може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват данни за фертилитета при хора. Ето защо не е известен ефектът на марстацимаб върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нумправзи не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на марстацимаб е базиран на сборни данни от клинични проучвания. Най-честата сериозна нежелана лекарствена реакция, съобщена от клинични проучвания с марстацимаб, е тромбоза (0,6%) (вж. точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции след лечение с марстацимаб са реакции на мястото на инжектиране (РМИ) (11,4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност в Таблица 1 са базирани на сборни данни от проучване фаза 3 за безопасност и ефикасност (BASIS) и от пациентите, преминали от проучването BASIS в откритото продължение (open-label extension, OLE) (вж. точка 5.1). Данните от 12-месечната фаза на активно лечение в основното проучване фаза 3 отразяват експозиция на марстацимаб, прилаган веднъж дневно при 167 пациенти от мъжки пол с хемофилия А или В с инхибитори

(30,5%) или без инхибитори (69,5%). От 167 пациенти 135 (80,8%) са били възрастни (на възраст 18 и повече години) и 32 (19,2%) са били юноши (на възраст 12 години до <18 години). Общо 154 от 159 пациенти завършват 12-месечния период на лечение и след това се включват в текущото OLE. Медианата на общата продължителност на експозицията е 1 225 дни (диапазон от 28 до 1 659 дни).

В Таблица 1 са обобщени нежеланите реакции, съобщени от пациенти, които са получили профилактика с марстацимаб. Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Чести
Съдови нарушения	Хипертония Тромбоемболични събития (тромбоза) ^б	Чести Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^в Пруритус	Чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране ^в	Много чести

а. Главоболие включва главоболие и мигрена.

б. НЛР, съобщени в откритото продължение на проучването.

в. Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Общо 19 (11,4%) от пациентите, лекувани с марстацимаб, съобщават за РМИ. Повечето от РМИ, наблюдавани при марстацимаб в клиничните проучвания, са преходни и съобщени като леки до умерени по тежест. Някои от реакциите на мястото на инжектиране не води до корекция на дозата или прекратяване на лечението. РМИ включват посиняване на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране и подуване на мястото на инжектиране.

Обрив

При общо 6 (3,6%) от пациентите, лекувани с марстацимаб, се съобщава за обрив.

Един пациент с тежка хемофилия В с инхибитори и с анамнеза за алергична реакция към екзогенен фактор IX е получил тежък обрив с поява след приблизително 9 месеца. Бил е необходим продължителен курс на лечение с перорални кортикостероиди за овладяване, като лечението с марстацимаб е прекратено.

Педиатрична популация

Проучената педиатрична популация се състои от общо 32 пациенти в юношеска възраст (от 12 до <18 години). Като цяло профилът на безопасност на марстацимаб при юноши съответства на този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът при предозиране на марстацимаб е ограничен.

Не се наблюдават сериозни нежелани събития при малък брой възрастни пациенти с тегло ≥ 50 kg с експозиция до 3 месеца на марстацимаб 450 mg, прилаган подкожно седмично в ранната фаза на проучванията. Това обаче е малка група и ефектът на дългосрочни високи експозиции не е известен. Получаването на по-високи от препоръчителните дози може да доведе до хиперкоагулация.

При случайно предозиране пациентите трябва незабавно да се свържат със своя медицински специалист и да бъдат наблюдавани внимателно. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде наблюдаван за признаци или симптоми на нежелани реакции и/или хиперкоагулация и трябва незабавно да се започне подходящо симптоматично лечение.

Педиатрична популация

Не са проучвани дози, превишаващи 150 mg седмично, при юноши на възраст от 12 до 17 години с тегло < 50 kg. Не се съобщава за случай на предозиране в педиатричната популация. Принципите, описани по-горе са приложими при лечението на предозиране в педиатричната популация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX11

Механизъм на действие

Марстацимаб е човешко моноклонално IgG1 антитяло, насочено срещу Kunitz домейн 2 (K2) на инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI) – първичният инхибитор на външния коагулационен път. Първоначално TFPI се свързва със и инхибира активната част на фактор Ха чрез своя Kunitz домейн 2 (K2). Действието на марстацимаб за неутрализиране на инхибиторната активност на TFPI може да потенцира външния път и да заобиколи дефицитите на вътрешния път на коагулация, като повишава наличния свободен фактор Ха за повишаване на генерирането на тромбин и подобряване на хемостазата.

Фармакодинамични ефекти

В съответствие с неговия анти-TFPI механизъм, приложението на марстацимаб при пациенти с хемофилия със и без инхибитори води до повишаване на общия TFPI и биомаркерите за низходящата регулация на образуването на тромбин, като протромбинови фрагменти 1+2, пиков тромбин и D-димер. Тези промени са обратими след прекратяване на лечението. Съобщава се за спорадични или преходни повишения на D-димер и протромбинови фрагменти 1+2 над физиологичните стойности в проучването фаза 3, без да има съображения, свързани с безопасността.

Няма клинично значими разлики във фармакодинамичните ефекти между участниците с хемофилия със и без инхибитори след подкожно приложение на марстацимаб веднъж седмично.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания при възрастни и юноши с хемофилия А без инхибитори на FVIII или с хемофилия В без инхибитори на FIX

Пациенти (на възраст ≥ 12 години и ≥ 35 kg) с хемофилия А без инхибитори и хемофилия В без инхибитори (проучване B7841005)

Основното проучване фаза 3 е еднопосочно, кръстосано, открито, многоцентрово проучване, което включва кохорта без инхибитори от 116 възрастни пациенти и юноши от мъжки пол (на възраст 12 и повече години и ≥ 35 kg) с тежка форма на хемофилия А без инхибитори на FVIII или тежка форма на хемофилия В без инхибитори на FIX, които преди това са получавали при нужда (N = 33) или профилактично (N = 83) лечение с FVIII или FIX. Пациентите с предходно или текущо лечение за или с анамнеза за исхемична болест на сърцето, венозна или артериална тромбоза или исхемия на други органи са изключени от проучването.

Кохортата без инхибитори се характеризира с фенотип на тежко кървене. Средните честоти на кървене на годишна база (annualised bleeding rates, ABRs) са били 39,86 и 7,90 в 6-месечната наблюдателна фаза за кохортите на лечение при нужда и профилактика преди кръстосаното преминаване към седмична профилактика с марстацимаб. Всички (100%) пациенти в кохортата на лечение при нужда са имали една или повече целеви стави при включване в проучването, а 36,4% са имали 3 или повече целеви стави при включване в проучването. В кохортата на рутинна профилактика 55,4% от пациентите са имали една или повече целеви стави при включване в проучването, а 15,7% са имали 3 или повече целеви стави при включване в проучването.

След 6-месечната наблюдателна фаза, в която пациентите са били на лечение при нужда или рутинна профилактика, базирана на фактор-заместителна терапия, те получават начална натоварваща доза 300 mg марстацимаб, последвана от поддържащи дози 150 mg марстацимаб веднъж седмично за 12 месеца. Повишаване на дозата до 300 mg марстацимаб веднъж седмично се разрешава след 6 месеца при пациентите с тегло ≥ 50 kg, които са получили 2 или повече епизода на внезапно кървене. При четиринадесет (12,1%) от 116 пациенти, които са получавали марстацимаб най-малко 6 месеца, поддържащата доза е повишена.

Средната възраст в групите на лечение е била 32,4 години (мин. 13, макс. 66), като 16,4% от пациентите са били на възраст от 12 до <18 години, а 83,6% са били ≥ 18 години; 100% са били от мъжки пол. В тази кохорта без инхибитори 48,3% от пациентите са били от бялата раса, 50,0% от азиатски произход, 0,9% чернокожи или афро-американци, а за 0,9% липсва информация за расата; 10,3% от пациентите се идентифицират като такива от испански произход или латиноамериканци. Всички пациенти са били без инхибитори (78,4% хемофилия А, 21,6% хемофилия В).

Първичната цел за ефикасност на проучването е да се сравни профилактиката с марстацимаб по време на фазата на активно лечение с рутинна профилактика, базирана на фактор, в наблюдателната фаза според оцененото чрез ABR лекувано кървене. Другите основни цели за ефикасност на проучването включват оценка на профилактиката с марстацимаб в сравнение с рутинна профилактика, базирана на фактор, според измереното чрез честотата на спонтанно кървене, кървене в става, кървене в целева става и общ брой случаи на кървене, както и чрез оценка на свързаното със здравословното състояние качество на живот на пациента (HRQoL).

В Таблица 2 са представени резултатите за ефикасност на профилактиката с марстацимаб в сравнение с рутинната профилактика, базирана на фактор. Марстацимаб показва не по-малка

ефикасност и статистическо превъзходство спрямо рутинната профилактика, базирана на фактор, според оцененото чрез ABR лекувано кървене.

Таблица 2. Сравнение на ABR при профилактика с Нутравзи спрямо рутинна профилактика, базирана на фактор, при пациенти на възраст ≥ 12 години без инхибитори на фактор VIII или фактор IX

Крайни точки по реда на йерархията на изследване	Рутинна профилактика, базирана на фактор, по време на 6-месечната ОР (N = 83)	Профилактика с Нутравзи по време на 12-месечната АТР (N = 83)
Лекувано кървене (първично)		
ABR, базирана на модел (95% CI)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-2,81 (-5,42; -0,20) p-стойност = 0,0349*	
Пациенти с 0 епизода на кървене, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Спонтанно кървене, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-2,11 (-4,26, 0,03) Не по-малка ефикасност*	
Кървене в става, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-1,55 (-3,73; 0,62) Не по-малка ефикасност*	
Общ брой случаи на кървене, лекувани и нелекувани		
ABR, базирана на модел (95% CI)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-2,91 (-5,66; -0,17) Не по-малка ефикасност*	
Кървене в целева става, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Разлика спрямо RP (95% CI)	-0,87 (-2,42; 0,69) Не по-малка ефикасност*	

*Удовлетворен критерий (не по-малка ефикасност/p-стойност, ако е постигнато превъзходство)

- Указаният в протокола критерий за не по-малка ефикасност (горна граница на 95% CI за разликата) е 2,5 за лекувано кървене, спонтанно кървене, кървене в става; 1,2 за кървене в целева става; 2,9 за общ брой случаи на кървене. Ако критерият за не по-малка ефикасност е удовлетворен, превъзходството след това е изследвано и установено, ако доверителният интервал изключва нула.
- p-стойност за теста за превъзходство.
- Изчислените средна стойност, разлика и доверителни интервали (CI) за ABR са от отрицателен биномнен регресионен модел.
- Използваните определения за кървене са базирани на критерия на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH).
- Лекувано кървене = кървене, лекувано с FVIII или FIX
- Общ брой случаи на кървене = кървене, лекувано и нелекувано с FVIII или FIX
- ABR = честота на кървене на годишна база; CI = доверителен интервал; ОР = обсервационна фаза; АТР = фаза на активно лечение; RP = рутинна профилактика

Междинен анализ в проучване B7841007 (кохорта без инхибитори)

В OLE на основното проучване фаза 3, 107 пациенти са получавали марстацимаб в дозите, установени по време на участието им в проучването B7841005 (т.е. 150 mg или 300 mg подкожно веднъж седмично) за допълнителни до 43 месеца (средно 31 месеца), чрез което е доказано, че марстацимаб поддържа дългосрочна ефикасност.

Направени са дескриптивни анализи за оценка на профилактиката с марстацимаб с течение на времето. Базираните на модел средни и други дескриптивни резюмета за ABR на лекувано кървене са представени в Таблица 3.

Таблица 3. ABR при профилактика с Нуправзi с течение на времето при пациенти на възраст ≥ 12 години без инхибитори на фактор VIII или фактор IX

Крайна точка	Времени интервал по време на OLE на проучването B7841007*			
	Година 1 (N = 107)	Година 2 (N = 103)	$\geq$ Година 3 (N = 96)	Общо (N = 107)
Лекувано кървене				
Средна ABR (95% CI)	3,17 (2,32; 4,32)	2,53 (1,87; 3,43)	1,81 (1,31; 2,52)	2,95 (2,21, 3,94)
Медиана на 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)

*Пациентите получават марстацимаб за допълнителни до 43 месеца (средно 31 месеца) в B7841007.

Година 1: от ден 1 до ден 365; година 2: от ден 366 до ден 730; $\geq$ година 3: от ден 731 до заключение на данните на месец 43

- Изчислените средна стойност и доверителен интервал (CI) за ABR са от отрицателен биномен регресионен модел.
- Медианата и интерквартилният диапазон (IQR), 25-ти перцентил до 75-ти перцентил, за ABR са от дескриптивно резюме.
- ABR = честота на кървене на годишна база; CI = доверителен интервал; IQR = интерквартилен диапазон; N = брой на пациентите, допринесли с данни за анализите във всеки времеви интервал

Клинични проучвания при възрастни и юноши с хемофилия A с инхибитори на FVIII или с хемофилия B с инхибитори на FIX

Пациенти (на възраст ≥ 12 години и по-големи и ≥ 35 kg) с хемофилия A с инхибитори и хемофилия B с инхибитори (проучване B7841005)

Основното проучване фаза 3 е еднопосочно, открито, многоцентрово проучване с преминаване към друго лечение, включващо кохорта с инхибитор с 51 възрастни пациенти и юноши от мъжки пол (на възраст 12 години и по-големи и ≥ 35 kg) с тежка хемофилия A с инхибитори на FVIII или тежка хемофилия B с инхибитори на FIX, които преди това са получавали при необходимост (N = 48) или профилактично (N = 3) лечение с „байпас“ средства (rFVIIa или aPCC). Всички пациенти са с документирана анамнеза за инхибитори. Пациентите с предходно или текущо лечение за или с анамнеза за коронарна болест, венозна или артериална тромбоза, или исхемична болест са изключени от проучването.

След 6-месечната обсервационна фаза пациентите получават първоначална натоварваща доза 300 mg марстацимаб, последвана от поддържащи дози 150 mg марстацимаб веднъж седмично за 12 месеца. Повишаване на дозата до 300 mg марстацимаб веднъж седмично е разрешено след 6 месеца при пациентите с тегло ≥ 50 kg, при които са наблюдавани 2 или повече случая на внезапен кръвоизлив. При четирима (7,8%) от 51 пациенти, които са получавали марстацимаб най-малко 6 месеца, поддържащата доза е повишена.

Първичната цел за ефикасност на проучването е да се сравни профилактиката с марстацимаб по време на фазата на активно лечение спрямо терапия с „байпас“ средства при необходимост в обсервационната фаза, измерено чрез ABR на лекуваните кръвоизливи. Другите основни цели за ефикасност на проучването включват оценка на профилактиката с марстацимаб в сравнение с терапия с „байпас“ средства при необходимост, според измереното чрез честотата на спонтанно кървене, кървене в става, кървене в целева става и общия брой случаи на кървене, както и оценка на свързаното със здравето качество на живот на пациента (HRQoL).

При 51 пациенти, лекувани с марстацимаб (78,4% с хемофилия A; 21,6 с хемофилия B), средната възраст е 27,7 години (мин. 12, макс. 75); 25,5% от пациентите са на възраст от 12 до <18 години, 74,5% са ≥ 18 години; 100% са от мъжки пол. В тази кохорта с инхибитори 29,4% от пациентите са от бялата раса, 54,9% са от азиатски произход; 15,7% са чернокожи или афроамериканци, и 2,0% от пациентите се идентифицират като испано- или латиноамериканци.

От 51 пациенти, получили доза, 48 пациенти преди това са получавали „байпас“ средства при необходимост преди преминаване към лечение с марстацимаб и данните от тези 48 пациенти са използвани за първичния анализ за ефикасност. Тази популацията се характеризира с фенотип на тежко кървене. Средната ABR на лекуваните кръвоизливи е 19,78 в наблюдателната фаза преди преминаване към профилактика с марстацимаб веднъж седмично. От 48 пациенти 70,8% са с една или повече целеви стави при включване в проучването, а 25,0% са с 3 или повече целеви стави при включване в проучването.

В таблица 4 са представени резултатите за ефикасност на профилактиката с марстацимаб в сравнение с терапия с „байпас“ средства при необходимост. Профилактиката с марстацимаб демонстрира превъзходство спрямо терапия с „байпас“ средства при необходимост по отношение на честотата на случаи на лекувано кървене, спонтанно кървене, кървене в става, общ брой случаи на кървене и кървене в целева става.

Таблица 4. Сравнение на ABR при профилактика с Нутравзѝ спрямо терапия с „байпас“ средства при необходимост при пациенти на възраст ≥ 12 години с инхибитори на фактор VIII или фактор IX

Крайни точки според йерархията на тестване	Терапия с „байпас“ средства при необходимост по време на 6-месечната ОР (N = 48)	Профилактика с Нутравзі по време на 12-месечната АТР (N = 48)
Лекувано кървене (първично)		
ABR, базирана на модел (95% CI)	19,78 (16,12; 24,27)	1,39 (0,85; 2,29)
Съотношение спрямо OD (95% CI) p-стойност	0,070 (0,042; 0,118) <0,0001	
Участници с 0 случая на кървене, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Спонтанно кървене, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	15,27 (12,07; 19,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Съотношение спрямо OD (95% CI) p-стойност	0,057 (0,035, 0,092) <0,0001	
Кървене в става, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	15,15 (11,87; 19,34)	1,10 (0,59; 2,04)
Съотношение спрямо OD (95% CI) p-стойност	0,072 (0,038; 0,138) <0,0001	
Общ брой случаи на кървене, лекувани и нелекувани		
ABR, базирана на модел (95% CI)	27,29 (22,54; 33,03)	4,36 (2,65; 7,18)
Съотношение спрямо OD (95% CI) p-стойност	0,160 (0,102; 0,249) <0,0001	
Кървене в целева става, лекувано		
ABR, базирана на модел (95% CI)	6,30 (4,32; 9,20)	0,79 (0,36; 1,74)
Съотношение спрямо OD (95% CI) p-стойност	0,126 (0,062; 0,256) 0,0001	

- 2-странна p-стойност за нулевата хипотеза, че съотношението = 0,5.
- Изчислените средна стойност, съотношението и доверителният интервал (CI) за ABR са от отрицателен биномен регресионен модел.
- Определенията за кървене са адаптирани въз основа на критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH).
- Лекувано кървене = кървене, лекувано с „байпас“ средство
- Общ брой случаи на кървене = кървене, лекувано и нелекувано с „байпас“ средство
- ABR = честота на кървене на годишна база; CI = доверителен интервал; OD = при необходимост; ОР = наблюдателна фаза; АТР = фаза на активно лечение

Междинен анализ в проучване B7841007 (кохорта с инхибитори)

В OLE на основното проучване фаза 3 47 пациенти получават марстацимаб при дозите, установени по време на участието им в проучването B7841005 (т.е. 150 mg или 300 mg подкожно веднъж седмично) за допълнителни до 41 месеца (средно 19 месеца), при което се доказва, че марстацимаб поддържа дългосрочна ефикасност.

Направени са дескриптивни анализи за оценка на профилактиката с марстацимаб с течение на времето. Базираните на модел средна стойност и други дескриптивни резюмета за ABR на лекувано кървене са представени в Таблица 5.

Таблица 5. ABR при профилактика с Нумравзи с течение на времето при пациенти на възраст ≥ 12 години с инхибитори на фактор VIII или фактор IX

Крайна точка	Времени интервал по време на OLE на проучването B7841007*			
	Година 1 (N = 47)	Година 2 (N = 32)	$\geq$ година 3 (N = 14)	Общо (N = 47)
Лекувано кървене				
Средна ABR (95% CI)	1,20 (0,72; 2,02)	1,16 (0,49; 2,76)	0,42 (0,16; 1,13)	1,19 (0,72; 1,95)
Медиана на 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)

*Пациентите получават марстацимаб до допълнителни 41 месеца (средно 19 месеца) в B7841007.

Година 1: от ден 1 до ден 365; година 2: от ден 366 до ден 730; $\geq$ година 3: от ден 731 до заключване на данните на месец 41

- Изчислените средна стойност и доверителен интервал (CI) за ABR са от отрицателен биомоден регресионен модел.
- Медианата и интерквартилният диапазон (IQR), от 25-ти перцентил до 75-ти перцентил, за ABR са от дескриптивно резюме.
- ABR = честота на кървене на годишна база; CI = доверителен интервал; IQR = интерквартилен диапазон; N = брой на пациентите, допринесли с данни за анализите във всеки времеви интервал

Имуногенност

След най-малко 1 година подкожно приложение на марстацимаб веднъж седмично при пациенти с хемофилия със и без инхибитори в сборните проучвания B7841005/B7841007 39 от 167 (23,4%) оценени за антилекарствени антитела (ADA) пациенти, лекувани с марстацимаб, развиват ADA. Честотата е 25,2% (34/135) при възрастни, 15,6% (5/32) при юноши, 23,5% (12/51) при пациенти с инхибитори и 23,3% (27/116) при пациенти без инхибитори. ADA са преходни при 67% (26/39) и персистират при 31% (12/39) от положителните за ADA пациенти. Титрите на ADA намаляват при 38/39 (97%) от пациентите до края на проучването. Неутрализиращи антитела (NAbs) се развиват при 8/167 (4,8%; 6/116 от пациентите без инхибитори и при 2/51 от пациентите с инхибитори) от оценените за ADA пациенти, лекувани с марстацимаб по време на проучването. NAb са преходни при по-голямата част (87,5%) от пациентите и никой от пациентите не е положителен за NAb в края на проучването. Въпреки че се съобщава за малко по-ниски средни концентрации на марстацимаб (приблизително 10%-36% по-ниски) при положителни за ADA пациенти в сравнение с отрицателните за ADA пациенти, концентрациите като цяло се припокриват между тези 2 групи и не е идентифициран клинично значим ефект на ADA, включително NAb, върху безопасността или ефикасността на марстацимаб в хода на лечението от 12 месеца. Като цяло профилът на безопасност на марстацимаб е сходен при пациентите с ADA (включително NAb) и тези без ADA.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Нумравзи в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на вродена хемофилия А и вродена хемофилия В.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на марстацимаб е определена чрез некомпартиментен анализ при здрави участници и пациенти с хемофилия А и В със и без инхибитори, както и с използване на популационен фармакокинетичен анализ на база данни, състояща се от данните от 287 участници (224 пациенти с хемофилия със и без инхибитори и 63 здрави участници), които получават веднъж седмично подкожно (30 mg до 450 mg) или интравенозно (150 mg и 440 mg) дози марстацимаб.

Марстацимаб показва нелинейна фармакокинетика при системна експозиция на марстацимаб, оценено чрез AUC и C_{max} , като увеличението е по-голямо от пропорционално на дозата. Това нелинейно фармакокинетично поведение е предизвикано от таргет-медираното разпределение на лекарството (target-mediated drug disposition, TMDD) и зависимото от концентрацията нелинейно елиминиране, което възниква при свързване на марстацимаб с ендотелния TFPI.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на марстацимаб между участниците с хемофилия със и без инхибитори.

Средното съотношение на кумулиране в стационарно състояние за марстацимаб е приблизително 4 до 5 спрямо експозицията при първата доза след подкожно приложение веднъж седмично на 150 mg и 300 mg. Очаква се концентрации на марстацимаб в стационарно състояние да се постигнат до приблизително 60 дни, т.е. до 8^{-та} или 9^{-та} подкожна доза, когато се прилага веднъж седмично. За марстацимаб 150 mg подкожно веднъж седмично популационните изчисления на средните $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ и $C_{avg,ss}$ за възрастни и юноши са показани в Таблица 6.

Таблица 6. Плазмени концентрации на марстацимаб в стационарно състояние при пациенти с хемофилия А и В със и без инхибитори след подкожно приложение веднъж седмично на 150 mg марстацимаб (с натоварваща доза 300 mg подкожно)

Параметър	Възрастни без инхибитори	Възрастни с инхибитори	Юноши без инхибитори	Юноши с инхибитори
$C_{min,ss}$ (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%)

- Данните са представени като аритметични средни стойности (%CV).
- $C_{min,ss}$ = минимална плазмена концентрация в стационарно състояние; $C_{max,ss}$ = максимална плазмена концентрация в стационарно състояние; $C_{avg,ss}$ = средна плазмена концентрация в стационарно състояние.

Абсорбция

След многократно подкожно приложение на марстацимаб при пациенти с хемофилия медианата на T_{max} варира от 23 до 59 часа. Чрез популационно фармакокинетично моделиране е изчислено, че бионаличността на марстацимаб след подкожно приложение е около 71%. Не са наблюдавани клинично значими разлики в бионаличността на марстацимаб при прилагане в ръката, бедрото и корема.

Разпределение

Обемът на разпределение на марстацимаб в стационарно състояние при пациенти с хемофилия е 6,0 l въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. Това ограничено екстраваскуларно разпределение предполага, че марстацимаб е ограничен до интраваскуларното пространство.

Биотрансформация

Не са провеждани проучвания за метаболизма на марстацимаб. Подобно на други терапевтични протеини с молекулно тегло над граничната стойност за гломерулна филтрация се очаква марстацимаб да претърпи протеолитичен катаболизъм и рецепторно-медиран клирънс. Освен това въз основа на TMDD се очаква марстацимаб да се елиминира и чрез таргет-медиран клирънс под формата на комплекс марстацимаб/TFPI.

Елиминиране

Не са провеждани проучвания за екскрецията на марстацимаб. На базата на молекулното тегло се очаква марстацимаб да претърпява катаболитно разграждане и не се очаква да бъде елиминиран чрез бъбреците. Марстацимаб се елиминира чрез линейни и нелинейни механизми. След многократни подкожни дози и въз основа на популационен ФК анализ линейният клирънс на марстацимаб е приблизително 0,017 l/h. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ се очаква 90% от марстацимаб да се елиминира приблизително до края на 1 месец след последната доза (медиана на времето за елиминиране на 50% от лекарството е приблизително 7 до 11 дни).

Специални популации

Телесно тегло, възрастова група, раса и тип хемофилия

Въпреки че теглото е важна коварианта за описване на фармакокинетиката на марстацимаб, не е необходима корекция на дозата въз основа на теглото при пациенти с тегло ≥ 35 kg. Експозицията на марстацимаб (средна геометрична стойност на AUC, C_{max} и C_{min} в стационарно състояние) е от 2,6 до 3,2-пъти по-висока при юноши в сравнение с възрастни пациенти с хемофилия; телесното тегло обаче допринася за по-голямата част от тези разлики в експозициите. Тези разлики във ФК не се транслират до клинично значима разлика в нивата на фармакодинамичния маркер за низходяща регулация – пиков тромбин, между 2-те групи.

Не е установено клинично значимо влияние на типа хемофилия върху фармакокинетиката на марстацимаб в популацията пациенти.

Расата (азиатски спрямо неазиатски произход) не е идентифицирана като коварианта, оказваща влияние върху фармакокинетиката на марстацимаб след коригиране съобразно телесното тегло. Коригираният съобразно теглото линеен клирънс на марстацимаб е с 26% по-висок при участници с азиатски произход в сравнение с участници с неазиатски произход. Тази разлика не се счита за клинично значима. Липсват достатъчно данни за оценка на потенциалните разлики в експозицията на марстацимаб при други раси или друг етнически произход.

Клиничните проучвания на марстацимаб не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се установи дали има разлики в експозицията в сравнение с по-млади пациенти.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс не се счита за значим при елиминирането на mAbs поради големия размер на тяхната молекула и неефективната филтрация през гломерула. Не са провеждани клинични проучвания за оценка на ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на марстацимаб.

Всички пациенти с хемофилия А и В в популационния фармакокинетичен анализ са с нормална бъбречна функция ($N = 198$; $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) или с лека степен на бъбречно увреждане ($N = 25$; $eGFR$ от 60 до 89 ml/min/1,73 m²). Леката степен на бъбречно увреждане не оказва влияние върху фармакокинетиката на марстацимаб. Липсват данни за употребата на марстацимаб при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане.

Марстацимаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм, а не чрез бъбречна екскреция и не се очаква да е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания за оценка на ефекта на чернодробното увреждане върху ФК на марстацимаб, тъй като по принцип не се счита за клинично значимо при mAbs.

Всички пациенти с хемофилия А и В в клиничните проучвания са с нормална чернодробна функция (N = 204; общ билирубин и AST $\leq$ ULN) или лека степен на чернодробно увреждане (N = 20; общ билирубин $>1\times$ до $\leq 1,5\times$ ULN). Леката степен на чернодробно увреждане не оказва влияние върху фармакокинетиката на марстацимаб. Липсват данни за употребата на марстацимаб при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Марстацимаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм, а не чрез чернодробен метаболизъм и не се очаква да е необходима промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора въз основа на проучвания за токсичност при многократно прилагане, включващи фармакологични крайни точки за безопасност и локална поносимост. Обратима смесена клетъчна инфилтрация, хеморагия и некроза са наблюдавани на мястото на инжектиране при плъхове след подкожна инжекция. Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенен потенциал, мутагенност или ефекти върху ембриофеталното развитие.

Нарушение на фертилитета

Марстацимаб не оказва влияние върху фертилитета или ранното ембрионално развитие, когато се прилага като многократна доза при мъжки плъхове в дози до 1 000 mg/kg/доза и граница на експозиция 212 пъти експозицията при AUC при клинична доза 300 mg подкожно веднъж седмично.

Взаимодействие от типа лекарство-лекарство

Едновременното приложение на марстацимаб (50 mg/kg) с rFVIIa при плъхове с нормална хемостаза се понася добре при доза 0,8 mg/kg rFVIIa, но при по-високи дози rFVIIa (3 mg/kg) се свързва с повишена честота и/или тежест на остри тромби/емболи в белия дроб и на мястото на инжектиране. Едновременното приложение на марстацимаб (30 mg/kg) с aPCC (10-100 U/kg/ден) при плъхове с нормална хемостаза води до по-високи средни тромбин-антитромбин комплекси и среден тромбоцитен обем, отколкото наблюдаваните при aPCC самостоятелно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат

L-хистидин

L-хистидинов монохидрохлорид

Полисорбат 80 (Е 433)

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

Лекарственият продукт може да се извади от хладилника и да се съхранява в оригиналната опаковка еднократно за период от максимално 7 дни при стайна температура (до 30°C). След това лекарственият продукт не трябва да се връща за съхранение в хладилник. Преди края на този период на съхранение при стайна температура лекарственият продукт трябва да се използва или да се изхвърли.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Нумпавзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка опаковка съдържа една еднородова предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ограничител на буталото (хлорбутилов еластомер) и игла от неръждаема стомана 27G, 12 mm с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 ml инжекционен разтвор.

Нумпавзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Нумпавзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага в опаковка, съдържаща 1 еднородова предварително напълнена писалка, и в групова опаковка, съдържаща 4 (4 опаковки с 1) еднородови предварително напълнени писалки.

Спринцовката в писалката е изработена от стъкло тип I с ограничител на буталото (хлорбутилов еластомер) и игла от неръждаема стомана 27G, 12 mm с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 ml инжекционен размер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

За намаляване на дискомфорта при инжектиране оставете лекарствения продукт да се затопли до стайна температура в картонената опаковка, защитен от пряка слънчева светлина, за около 15 до 30 минути.

Преди употреба огледайте визуално разтвора. Нумправзи е бистър и безцветен до светложълт разтвор. Не използвайте, ако лекарственият продукт е мътен, тъмножълт или съдържа люспи, или частици.

Подробни указания за подготовка и прилагане на лекарствения продукт са предоставени в листовката и „Указанията за употреба“.

Нумправзи не съдържа консерванти и поради това неизползваните количества от разтвора трябва да се изхвърлят.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нумправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/24/1874/001

Нумправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/24/1874/002 1 предварително напълнена писалка
EU/1/24/1874/003 4 предварително напълнени писалки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 ноември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Нумравзі във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на Картата на пациента, включително комуникационните средства и начините на разпространение.

- Картата на пациента е предназначена да предоставя информация за безопасната употреба на марстацимаб и за важните рискове, свързани с марстацимаб. Картата на пациента трябва да се показва на медицинските специалисти (МС), за да ги информира за лечението на пациента с марстацимаб и за риска от тромбоемболични събития.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където Нумравзі се предлага на пазара, (на) всички МС и пациентите/полагащите грижи лица, които се очаква да предписват, отпускат и използват или наблюдават прилагането на Нумравзі, имат достъп до/е предоставена Картата на пациента. Картата на пациента ще бъде преведена на местния език, за да се гарантира, че МС и пациентите разбират мерките за намаляване на риска.

Картата на пациента е предназначена да:

- Предоставя информация за безопасната употреба на марстацимаб и за важни рискове, свързани с марстацимаб.
- Пациентът трябва да представя Картата на пациента на лекаря или медицинската сестра, винаги когато има планиран час за посещение при медицински специалист или посети отделение за спешна помощ.
- Предоставя информация на медицинските специалисти, че пациентът се лекува с марстацимаб.
- Напомня на пациентите за риска от тромбоемболия по време на лечението с марстацимаб.
- Напомня на пациента кога и как трябва да потърси медицински съвет при каквито и да е симптоми, предполагащи тромбоемболично събитие.
- Напомня на пациентите кога и как да съобщава съответните признаци и симптоми на тромбоемболия.
- Предоставя информация за контакт с предписващия лекар и данни за връзка при спешни случаи.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нутравзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
марстацимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg марстацимаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80, захароза, вода
за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1874/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Нумпавзи 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Нутрарвзи 150 mg инжекция **разтвор**
марстацимаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нуправзі 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
марстацимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка съдържа 150 mg марстацимаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80, захароза, вода
за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1874/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Нумпавзи 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУМРАВЗИ 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
марстацимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg марстацимаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динариев едетат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80, захароза, вода
за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 4 (4 опаковки с 1) 1 ml предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1874/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Нумпавзи 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУМРАВЗИ 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
марстацимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка съдържа 150 mg марстацимаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динариев едетат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80, захароза, вода
за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

1 ml

Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1874/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Нумпавзи 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Нутрарвзи 150 mg инжекция **разтвор**
марстацимаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Нумправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка марстацимаб (marstacimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Нумправзи и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Нумправзи
3. Как да използвате Нумправзи
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нумправзи
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нумправзи и за какво се използва

Нумправзи съдържа активното вещество марстацимаб. Марстацимаб е моноклонално антитяло – вид протеин, способен да разпознава и да се свързва със специфична мишена в организма, наречена инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI).

Нумправзи е лекарство, което се използва за предотвратяване или намаляване на кървене при пациенти на възраст 12 години и по-големи с тегло най-малко 35 kg, с:

- Хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII)
 - които не са развили инхибитори на фактор VIII с тежко заболяване (нивото на фактор VIII в кръвта е по-малко от 1%), или
 - които са развили инхибитори на фактор VIII
- Хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX)
 - които не са развили инхибитори на фактор IX с тежко заболяване (нивото на фактор IX в кръвта е по-малко от 1%), или
 - които са развили инхибитори на фактор IX.

Хемофилия А е вродено нарушение на кръвосъсирването, предизвикано от липса на фактор VIII. Хемофилия В е вродено нарушение на кръвосъсирването, предизвикано от липса на фактор IX. Фактор VIII и фактор IX са протеини, необходими за съсирването на кръвта и спиране на кървенето. Някои пациенти с хемофилия може да развият инхибитори на фактор VIII или фактор IX (антитела в кръвта, които действат срещу фактор VIII- или фактор IX-заместващи лекарства и пречат на тяхното правилно действие).

Активното вещество в Нумправзи – марстацимаб, разпознава и се свързва с TFPI – протеина, който предотвратява прекомерното съсирване на кръвта. Чрез свързване с TFPI марстацимаб пречатства неговото действие, което допринася за образуването на тромбин (протеин, който е с основно значение за съсирването на кръвта при нараняване или увреждане на тялото). Това спомага за подобряване на съсирването и спиране на кървенето при пациенти с хемофилия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Нумправзи

Не използвайте Нумправзи

- ако сте алергични към марстацимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако не сте сигурни дали сте алергични, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Нумправзи.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Нумправзи.

Преди да започнете да използвате Нумправзи е много важно да говорите с Вашия лекар за използването на други продукти, съдържащи фактор VIII или фактор IX или „байпас“ средства (продукти, които подпомагат съсирването на кръвта, но действат по различен начин от Нумправзи), докато използвате Нумправзи. Това е така, тъй като може да е необходимо лечението с продукти, съдържащи фактор VIII и фактор IX, или „байпас“ средства да се промени, докато получавате Нумправзи. Примерите за „байпас“ средства включват концентрат на активиран протромбинов комплекс (aPCC) и рекомбинантен FVIIIa (rFVIIIa). Може да е необходимо да използвате други продукти, съдържащи фактор VIII или фактор IX, или „байпас“ средства, за лечение на епизоди на внезапно кървене, докато използвате Нумправзи. Придържайте се стриктно към указанията на Вашия лекар относно това кога и как да използвате тези продукти, докато използвате Нумправзи.

Кръвни съсиреци (тромбоемболични събития)

Нумправзи повишава способността на кръвта Ви да се съсирва и може да доведе до кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (т. нар. тромбоемболични събития). Кръвните съсиреци може да са животозастрашаващи. Кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали кръвни съсиреци или ако имате състояние, което повишава риска от кръвни съсиреци, включително ако:

- в миналото сте имали исхемична болест на сърцето (сърдечно заболяване, предизвикано от стесняване или запушване на кръвоносните съдове, снабдяващи сърдечния мускул)
- в миналото сте имали исхемия на други органи (намален кръвоток поради стесняване или запушване на кръвоносни съдове)
- в миналото сте имали кръвни съсиреци във вени или артерии
- имате генетично заболяване, което увеличава риска от кръвни съсиреци (като фактор V Leiden)
- сте прикован на легло, обездвижен или не се движите за продължително време
- имате затлъстяване (наднормено тегло)
- сте тютюнопушач
- понастоящем имате сериозни инфекции
- понастоящем имате сепсис (отравяне на кръвта)
- понастоящем имате травма или наранявания с фрактура
- понастоящем имате рак
- сте подложени на хирургична операция

Спрете да използвате Нумправзи и незабавно говорете с Вашия лекар, ако забележите някакви симптоми на възможен кръвен съсирек, включително следните нежелани реакции:

- подуване или болка в ръцете или краката
- прималяване
- главоболие

- зачервяване или промяна в цвета на ръцете или краката
- задух
- болка в гърдите или горната част на гърба
- учестено сърцебиене
- изкашляне на кръв
- скованост на лицето
- болка или подуване на окото
- затруднено виждане

Алергични реакции

Симптоми на алергична реакция са наблюдавани при хора, използващи Нумправзи. Спрете да използвате Нумправзи и незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите някакви симптоми на възможна тежка алергична реакция, включително следните:

- обрив, уртикария, генерализиран сърбеж
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- затруднено дишане или преглъщане
- замаяност

Деца на възраст под 12 години

Нумправзи не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година и не се препоръчва при лица на възраст под 12 години. Безопасността и ползите от това лекарство все още не са известни в тази популация.

Други лекарства и Нумправзи

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, контрацепция и кърмене

Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция (за предотвратяване на бременност) по време на лечение с Нумправзи и поне един месец след последната инжекция.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вашият лекар ще вземе предвид ползата за Вас от употребата на Нумправзи спрямо риска за Вашето неродено бебе.

Ако кърмите, попитайте Вашия лекар за съвет дали да спрете кърменето или да спрете използването на Нумправзи. Вашият лекар ще вземе предвид ползата за Вас от употребата на Нумправзи спрямо ползите от кърменето за Вашето кърмаче.

Шофиране и работа с машини

Нумправзи не повлиява или повлиява в ограничена степен способността за шофиране или работа с машини.

Нумправзи съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите може да предизвикат алергични реакции. Говорете с Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Нумправзи съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Нумправзи

Вашето лечение ще започне под наблюдението на лекар, квалифициран в грижите за пациенти с хемофилия. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е обяснил Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви даде указания за спиране на настоящото Ви лечение, когато преминавате от лекарства, които са или не са на основата на фактор на кръвосъсирването, или „байпас“ средства към Нумправзи. Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни как да постъпите.

Ако сте тежко болни или се нуждаете от голяма хирургична операция, кажете на Вашия лекар, че използвате Нумправзи.

Документиране

Всеки път, когато използвате Нумправзи, записвайте името и партидния номер на лекарството.

Как се прилага Нумправзи

- Нумправзи се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Да не се инжектира във вена или мускул.
- За намаляване на дискомфорта при инжектиране Нумправзи може да се остави да се затопли при стайна температура в картонената опаковка, далече от пряка слънчева светлина, за около 15 до 30 минути преди употреба. Нумправзи не трябва да се затопля по никакъв друг начин. Например не го затопляйте в гореща вода или в микровълнова печка.

Преди да използвате спринцовката за първи път, Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще покажат на Вас и/или на лицето, полагащо грижи за Вас, как се инжектира Нумправзи. **Ако си инжектирате сами Нумправзи или лицето, полагащо грижи за Вас го инжектира, Вие или полагащото грижи за Вас лице трябва да прочетете внимателно и да следвате подробните указания за употреба на обратната страна на тази листовка.**

Къде да се инжектира Нумправзи

- Вашият лекар или медицинска сестра ще покаже на Вас или на лицето, полагащо грижи за Вас, в кои области на тялото трябва да се инжектира Нумправзи. Най-подходящото място за прилагане на Нумправзи е областта на корема или бедрото. Инжекциите в горната част на ръката трябва да се прилагат само от полагащото грижи за Вас лице, лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Променяйте мястото на инжектиране при прилагането на всяка инжекция.
- Ако за доставяне на пълната доза се изисква повече от една инжекция, всяка инжекция трябва да бъде приложена на различно място на инжектиране.
- Ако използвате други лекарства, които трябва да се инжектират под кожата, тези инжекции трябва да бъдат направени на различно място на инжектиране.

Колко Нумправзи да използвате

Вашето лечение ще започне с натоварваща доза, която след това ще бъде последвана от поддържаща доза, прилагана веднъж седмично:

- Натоварваща доза (по-висока начална доза за бързо повишаване на нивата в организма): препоръчителната доза е 300 mg.
- Поддържаща доза: препоръчителната доза е 150 mg.

Трябва да използвате това лекарство веднъж седмично (по което и да е време на деня) в един и същи ден всяка седмица.

Трябва да запишете в кой ден на седмицата използвате Нумправзи, за да Ви помогне да запомните да инжектирате това лекарство веднъж седмично.

В зависимост от отговора Ви към Нумправзи Вашият лекар може да промени поддържащата доза, ако е необходимо, до максимум 300 mg седмично.

Употреба при юноши

Нумправзи може да се използва при юноши на 12 години и по-големи. Лице в юношеска възраст може да инжектира самостоятелно лекарството, при условие че лекарят или медицинската

сестра и родителят или полагащото грижи лице дадат съгласие за това и пациентът е обучен да прави това.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Нумравзи

Ако сте използвали повече от необходимата доза Нумравзи, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар. Може да сте изложени на риск от получаване на нежелани реакции, като кръвни съсиреци, и да се нуждаете от медицинска помощ. Винаги използвайте Нумравзи, точно както Ви е казал Вашият лекар, и попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни.

Ако забравите да използвате Нумравзи

- Ако забравите Вашата планирана доза, инжектирайте забравената доза възможно най-скоро преди деня на следващата планирана доза. След това продължете да инжектирате лекарството, както е планирано. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако забравите две последователни планирани дози (т.е. ако са изминали повече от 13 дни от последната инжекция), свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро и попитайте какво да направите.
- Ако не сте сигурни какво да направите, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на Нумравзи

Не спирайте употребата на Нумравзи, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Нумравзи, е възможно вече да не сте защитени от кръвене.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Нумравзи може да предизвика обрив (наблюдаван при до 1 на 10 души), който може да е тежък. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите тежък обрив; някои обриви може да са сериозни. Не използвайте отново Нумравзи, докато не сте се консултирали с Вашия лекар относно обрива.

Нумравзи може да доведе до кръвни съсиреци (тромбоемболия) (наблюдавано при до 1 на 100 души). Спрете да използвате Нумравзи и незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забележите някакви признаци или симптоми на възможен кръвен съсирек. Вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Нумравзи“ за списък на възможните симптоми на кръвен съсирек (тромбоемболично събитие).

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакция в областта на поставяне на инжекцията (включително сърбеж, подуване, зачервяване, болка, образуване на синини, кръвене, втвърдяване)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- високо кръвно налягане

- сърбеж (пруритус)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Нумправзи

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Нумправзи може да се извади от хладилника и да се съхранява в оригиналната опаковка за период до 7 дни при стайна температура (до 30°C). Не връщайте Нумправзи обратно в хладилника след съхранение при стайна температура. Ако Нумправзи е съхраняван при стайна температура за повече от 7 дни, трябва да бъде изхвърлен, дори ако съдържа неизползвано лекарство.

Да не се разклаща.

Преди употреба извадете Нумправзи от хладилника. За намаляване на дискомфорта при инжектиране преди употреба Нумправзи може да бъде оставен да се затопли при стайна температура в картонената опаковка за около 15 до 30 минути, далече от пряка слънчева светлина.

Преди да използвате лекарството, проверете разтвора за частици или промяна на цвета. Не използвайте, ако лекарството е мътно, тъмножълто или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Нумправзи

- Активно вещество: марстацимаб.
- Други съставки: динатриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), захароза, вода за инжекции (вижте точка 2 „Нумправзи съдържа полисорбат 80“ и „Нумправзи съдържа натрий“).

Как изглежда Нумправзи и какво съдържа опаковката

Нумправзи е бистър и безцветен до светложълт инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка.

Всяка опаковка Нумправзи съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Нумправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Тези указания за употреба съдържат информация за това как да инжектирате Нумправзи.

Прочетете внимателно указанията за употреба, преди да използвате Нумправзи предварително напълнена спринцовка и всеки път, когато получавате отново рецептата си, тъй като може да съдържа нова информация.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра трябва да покаже на Вас или на лицето, което полага грижи за Вас, как се подготвя и инжектира правилно дозата Нумправзи, преди да го използвате за първи път.

Не прилагайте инжекцията на себе си или на друго лице, докато не бъдете обучени да инжектирате Нумправзи.

Важна информация

- Всяка Нумправзи предварително напълнена спринцовка е еднородова предварително напълнена спринцовка (наричана „спринцовка“ в тези указания за употреба). Нумправзи предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg Нумправзи за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).
- **Не** инжектирайте Нумправзи във вена или мускул.
- **Не** разклащайте Нумправзи.
- За да Ви помогне да си спомните кога да инжектирате Нумправзи, можете предварително да отбележите това в календара си. Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако Вие или лицето, полагащо грижи за Вас, имате някакви въпроси относно правилния начин на инжектиране на Нумправзи.

Как да съхранявате Нумправзи

- Съхранявайте неизползвания Нумправзи в хладилник при температура между 2°C и 8°C. Не замразявайте Нумправзи. Съхранявайте Нумправзи в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, Нумправзи може да се съхранява в оригиналната картонена опаковка при стайна температура до 30°C за период до 7 дни. **Не** използвайте Нумправзи, ако е бил извън хладилник за повече от 7 дни. Изхвърлете всяка спринцовка Нумправзи, която е съхранявана при стайна температура за повече от 7 дни.
- **Не** използвайте след датата на изтичане на срока на годност, отпечатана на Нумправзи предварително напълнена спринцовка.
- **Съхранявайте Нумправзи и всички други лекарства на място, недостъпно за деца.**

Консумативи, необходими за инжектиране на Нумправзи

Поставете следните консумативи на чиста, равна повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка Нумправзи.
- 1 тампон, напоен със спирт (не е включен).
- 1 памучен или марлен тампон (не е включен).
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети за изхвърляне на спринцовката (не е включен).

Винаги хващайте Нумправзи предварително напълнената спринцовка за цилиндъра, за да избегнете повреда.

**Предварително напълнена спринцовка
Нутравзі ПРЕДИ употреба:**



**Предварително напълнена спринцовка
Нутравзі СЛЕД употреба:**



Стъпки за подготовка

Стъпка 1 – Подготвяне

- **Извадете** спринцовката от картонената опаковка и я дръжте далече от пряка слънчева светлина.
- **Уверете се**, че името Нутравзі е изписано върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка.
- **Проверете спринцовката** за видими повреди, като пукнатини или изтичане.
- **Измийте и подсушете** ръцете си.
- **Не отстранявайте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.**
- **Изхвърлете** спринцовката, ако е повредена или ако спринцовката или картонената опаковка са били изпуснати.
- **Не използвайте** спринцовката, ако:
 - е била съхранявана на пряка слънчева светлина. Излагането на стайна светлина по време на подготовката и инжектирането е допустимо.
 - е била замразена или размразена, или е била извън хладилник за повече от 7 дни.
- **Не разклащайте** спринцовката. Разклащането може да навреди на Нутравзі.

Забележка: За намаляване на дискомфорта при инжектиране оставете спринцовката да се затопли до стайна температура в картонената опаковка за около 15 до 30 минути, далече от пряка слънчева светлина.

Не използвайте никакъв друг метод за затопляне на спринцовката, като микровълнова печка или гореща вода.

Стъпка 2 – Проверка на срока на годност (EXP)



- **Проверете** срока на годност (EXP), отпечатан върху етикета на спринцовката.
- **Не** използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

Стъпка 3 – Проверка на лекарството



- **Внимателно** наклонете спринцовката назад и напред.
- **Огледайте** внимателно лекарството в спринцовката:
 - Лекарството трябва да е бистро и безцветно до светложълто.
 - **Не** използвайте спринцовката, ако лекарството е мътно, тъмножълто или съдържа люспи или частици.

Забележка: Нормално е да има въздушно(и) мехурче(та).

Ако имате никакви въпроси относно лекарството, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Стъпка 4 – Избор и почистване на мястото на инжектиране

Стъпка 4

Избор и почистване на мястото на инжектиране



- **Изберете** място на инжектиране в областта на корема или бедрото, освен ако Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт е предложил различно място. Нумправзи може да се инжектира и в горната част на ръката само от лекар, медицинска сестра, фармацевт или полагащо грижи лице. Оставете разстояние най-малко 5 cm от пъпа.
- **Избирайте различно** място на инжектиране при всяко самостоятелно инжектиране на Нумправзи. Може да използвате същата област на тялото, но се уверете, че сте избрали различно място на инжектиране в тази област.
- **Почистете** мястото на инжектиране със сапун и вода или напоен със спирт тампон по възможност.
- **Оставете** мястото на инжектиране да изсъхне. **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху почистеното място за инжектиране.
- **Не** инжектирайте Нумправзи в области в близост до кост или такива, където кожата е със синини, зачервена, болезнена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
- **Не** инжектирайте Нумправзи във вена или мускул.
- **Не** инжектирайте Нумправзи през дрехите.

Стъпка 5 – Отстраняване на капачката



- **Хванете** спринцовката за цилиндъра.
- Внимателно **изтеглете** капачката на иглата право нагоре.
- **Изхвърлете** незабавно капачката на иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети. Няма да Ви е необходима повече.
- **Не** докосвайте иглата и не допускайте тя да докосне никаква повърхност.

Забележка: Нормално е да има няколко капки от лекарството на върха на иглата.

Внимание: Работете внимателно със спринцовката, за да се избегне случайно убождане с иглата.

Стъпки за инжектиране

Стъпка 6 – Въвеждане на иглата



- **Захванете** кожата с палеца и пръстите си за създаване на стабилна повърхност.
- **Въведете** иглата в кожата докрай под ъгъл от 45°, както е показано.

Продължете да държите кожата захваната по време на инжекцията.

Внимание: Ако промените решението си къде да инжектирате след въвеждане на иглата в кожата, ще трябва да изхвърлите спринцовката и да използвате нова Numravzi предварително напълнена спринцовката.

Стъпка 7 – Инжектиране на лекарството



- **Натиснете** буталото докрай, като натискате бавно и постоянно, докато цилиндърът се изпразни.

Забележка: Препоръчва се да преброите бавно до 5, след като сте натиснали буталото докрай преди отстраняване на иглата от кожата.

Стъпка 8 – Отстраняване на иглата



- **Извадете** иглата от кожата под същия ъгъл, под който е въведена.

Забележка: Ако видите малка капка от лекарството върху кожата, при следващата инжекция изчакайте по-дълго преди отстраняване на спринцовката.

Стъпка 9 – Проверка на спринцовката



- **Проверете** спринцовката, за да се уверите, че сивият ограничител на буталото е в показаната позиция.

Ако сивият ограничител на буталото не е в показаната позиция, това означава, че не сте получили пълната доза. Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за помощ.

Никога не въвеждайте повторно иглата.

Не инжектирайте друга доза.

Стъпка 10 – Грижи след инжекцията



- **Притиснете** леко мястото за инжектиране за няколко секунди с чист памучен или марлен тампон, ако видите капка кръв.
- **Не** разтърквайте мястото.

Забележка: Ако кръвенето не спре, свържете се с Вашия лекар, медицинската сестра или фармацевт.

Стъпка 11 – Изхвърляне



- **Изхвърлете** използваната спринцовка в контейнер за изхвърляне на остри предмети съгласно указанията от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт и съобразно местното законодателство относно здравето и безопасността.

Никога не поставяйте обратно капачката на иглата.

- **Не** изхвърляйте спринцовките в контейнера за домашни отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Нумправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка марстацимаб (marstacimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Нумправзи и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Нумправзи
3. Как да използвате Нумправзи
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нумправзи
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нумправзи и за какво се използва

Какво представлява Нумправзи

Нумправзи съдържа активното вещество марстацимаб. Марстацимаб е моноклонално антитяло – вид протеин, способен да разпознава и да се свързва със специфична мишена в организма, наречена инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI).

За какво се използва Нумправзи

Нумправзи е лекарство, което се използва за предотвратяване или намаляване на кървене при пациенти на възраст 12 години и по-големи с тегло най-малко 35 kg, с:

- Хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII)
 - които не са развили инхибитори на фактор VIII с тежко заболяване (нивото на фактор VIII в кръвта е по-малко от 1%), или
 - които са развили инхибитори на фактор VIII
- Хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX)
 - които не са развили инхибитори на фактор IX с тежко заболяване (нивото на фактор IX в кръвта е по-малко от 1%), или
 - които са развили инхибитори на фактор IX.

Хемофилия А е вродено нарушение на кръвосъсирването, предизвикано от липса на фактор VIII. Хемофилия В е вродено нарушение на кръвосъсирването, предизвикано от липса на фактор IX. Фактор VIII и фактор IX са протеини, необходими за съсирването на кръвта и спиране на кървенето. Някои пациенти с хемофилия може да развият инхибитори на

фактор VIII или фактор IX (антитела в кръвта, които действат срещу фактор VIII- или фактор IX-заместващи лекарства и пречат на тяхното правилно действие).

Активното вещество в Нумправзи – марстацимаб разпознава и се свързва с TFPI – протеин, който предотвратява прекомерното съсирване на кръвта. Чрез свързване с TFPI марстацимаб препятства неговото действие, което допринася за образуването на тромбин (протеин, който играе важна роля при съсирването на кръвта при нараняване или увреждане на тялото). Това спомага за подобряване на съсирването и спиране на кървенето при пациенти с хемофилия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Нумправзи

Не използвайте Нумправзи

- ако сте алергични към марстацимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни дали сте алергични, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Нумправзи.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Нумправзи.

Преди да започнете да използвате Нумправзи е много важно да говорите с Вашия лекар за използването на други продукти, съдържащи фактор VIII и фактор IX, или „байпас“ средства (продукти, които подпомагат съсирването на кръвта, но действат по различен начин от Нумправзи), докато използвате Нумправзи. Това е така, тъй като може да е необходимо лечението с продукти, съдържащи фактор VIII и фактор IX, или „байпас“ средства, да се промени, докато получавате Нумправзи. Примерите за „байпас“ средства включват концентрат на активиран протромбинов комплекс (aPCC) и рекомбинантен FVIIa (rFVIIa). Може да е необходимо да използвате други продукти, съдържащи фактор VIII или фактор IX, или „байпас“ средства за лечение на епизоди на внезапно кървене, докато използвате Нумправзи. Придържайте се стриктно към указанията на Вашия лекар относно това кога и как да използвате тези продукти, докато използвате Нумправзи.

Кръвни съсиреци (тромбоемболични събития)

Нумправзи повишава способността на кръвта Ви да се съсирва и може да доведе до кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (наричани тромбоемболични събития). Кръвните съсиреци може да са животозастрашаващи. Кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали кръвни съсиреци или ако имате състояние, което повишава риска от кръвни съсиреци, включително, ако:

- в миналото сте имали исхемична болест на сърцето (сърдечно заболяване, предизвикано от стесняване или запушване на кръвоносните съдове, снабдяващи сърдечния мускул)
- в миналото сте имали исхемия на други органи (намален кръвоток поради стесняване или запушване на кръвоносни съдове)
- в миналото сте имали кръвни съсиреци във вени или артерии
- имате генетично заболяване, което увеличава риска от кръвни съсиреци (като фактор V Leiden)
- сте прикован на легло, обездвижен или не се движите за продължително време
- имате затлъстяване (наднормено тегло)
- сте тютюнопушач
- понастоящем имате сериозни инфекции
- понастоящем имате сепсис (отравяне на кръвта)
- понастоящем имате травма или наранявания с фрактура
- понастоящем имате рак
- сте подложени на хирургична операция

Спрете да използвате Нутравзи и незабавно говорете с Вашия лекар, ако забележите някакви симптоми на възможен кръвен съсирек, включително следните нежелани реакции:

- подуване или болка в ръцете или краката
- зачервяване или промяна в цвета на ръцете или краката
- задух
- болка в гърдите или горната част на гърба
- учестено сърцебиене
- изкашляне на кръв
- прималяване
- главоболие
- скованост на лицето
- болка или подуване на окото
- затруднено виждане

Алергични реакции

Симптоми на алергична реакция са наблюдавани при хора, използващи Нутравзи. Спрете да използвате Нутравзи и незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите някакви симптоми на възможна тежка алергична реакция, включително следните:

- обрив, уртикария, генерализиран сърбеж
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- затруднено дишане или преглъщане
- замаяност

Деца на възраст под 12 години

Нутравзи не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година и не се препоръчва при лица на възраст под 12 години. Безопасността и ползите от това лекарство все още не са известни в тази популация.

Други лекарства и Нутравзи

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, контрацепция и кърмене

Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция (за предотвратяване на бременност) по време на лечение с Нутравзи и поне един месец след последната инжекция.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство. Вашият лекар ще вземе предвид ползите за Вас от употребата на Нутравзи спрямо риска за Вашето неродено бебе.

Ако кърмите, попитайте Вашия лекар за съвет дали да спрете кърменето или да спрете използването на Нутравзи. Вашият лекар ще вземе предвид ползата за Вас от употребата на Нутравзи спрямо ползите от кърменето за Вашето кърмаче.

Шофиране и работа с машини

Нутравзи не повлиява или повлиява в ограничена степен способността за шофиране или работа с машини.

Нутравзи съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите може да предизвикат алергични реакции. Говорете с Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Нутравзи съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Нумправзи

Вашето лечение ще започне под наблюдението на лекар, квалифициран в грижите за пациенти с хемофилия. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е обяснил Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви даде указания за спиране на настоящото Ви лечение, когато преминавате от лекарства, които са или не са на основата на фактор на кръвосъсирването, или „байпас“ средства към Нумправзи. Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни как да постъпите.

Ако сте тежко болни или се нуждаете от голяма хирургична операция, кажете на Вашия лекар, че използвате Нумправзи.

Документиране

Всеки път, когато използвате Нумправзи, записвайте името и партидният номер на лекарството.

Как се прилага Нумправзи

- Нумправзи се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Да не се инжектира във вена или мускул.
- За намаляване на дискомфорта при инжектиране Нумправзи може да се остави да се затопли при стайна температура в картонената опаковка, далече от пряка слънчева светлина, за около 15 до 30 минути преди употреба. Нумправзи не трябва да се затопля по никакъв друг начин. Например не го затопляйте в гореща вода или в микровълнова печка.

Преди да използвате писалката за първи път, Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще покажат на Вас и/или лицето, полагащото грижи за Вас, как се инжектира Нумправзи. **Ако си инжектирате сами Нумправзи или лицето, полагащо грижи за Вас, го инжектира, Вие или полагащото грижи за Вас лице трябва да прочетете внимателно и да следвате подробните указания за употреба на обратната страна на тази листовка.**

Къде да се инжектира Нумправзи

- Вашият лекар или медицинска сестра ще покаже на Вас или на лицето, полагащо грижи за Вас, в кои области на тялото трябва да се инжектира Нумправзи. Най-подходящото място за прилагане на Нумправзи е областта на корема или бедрото. Инжекциите в седалището трябва да се прилагат само от полагащото грижи за Вас лице, лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Променяйте мястото на инжектиране при прилагането на всяка инжекция.
- Ако за доставяне на пълната доза се изисква повече от една инжекция, всяка инжекция трябва да бъде приложена на различно място на инжектиране.
- Ако използвате други лекарства, които трябва да се инжектират под кожата, тези инжекции трябва да бъдат направени на различно място на инжектиране.

Колко Нумправзи да използвате

Вашето лечение ще започне с натоварваща доза, която след това ще бъде последвана от поддържаща доза, прилагана веднъж седмично:

- Натоварваща доза (по-висока начална доза за бързо повишаване на нивата в организма): препоръчителната доза е 300 mg.
- Поддържаща доза: препоръчителната доза е 150 mg.

Трябва да използвате това лекарство веднъж седмично (по което и да е време на деня) в един и същи ден всяка седмица.

Трябва да запишете в кой ден на седмицата използвате Нумправзи, за да Ви помогне да запомните да инжектирате това лекарство веднъж седмично.

В зависимост от отговора Ви към Нумправзи Вашият лекар може да промени поддържащата доза, ако е необходимо, до максимум 300 mg седмично.

Употреба при юноши

Нумправзи може да се използва при юноши на 12 години и по-големи. Лице в юношеска възраст може да инжектира самостоятелно лекарството, при условие че лекарят или медицинската сестра и родителят или полагащото грижи лице дадат съгласие за това и пациентът е обучен да прави това.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Нумправзи

Ако сте използвали повече от необходимата доза Нумправзи, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар. Може да сте изложени на риск от получаване на нежелани реакции, като кръвни съсиреци, и да се нуждаете от медицинска помощ. Винаги използвайте Нумправзи, точно както Ви е казал Вашият лекар, и попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни.

Ако забравите да използвате Нумправзи

- Ако забравите Вашата планирана доза, инжектирайте забравената доза възможно най-скоро преди деня на следващата планирана доза. След това продължете да инжектирате лекарството, както е планирано. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако забравите две последователни планирани дози (т.е. ако са изминали повече от 13 дни от последната инжекция), свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро и попитайте какво да направите.
- Ако не сте сигурни какво да направите, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на Нумправзи

Не спирайте употребата на Нумправзи, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Нумправзи, е възможно вече да не сте защитени от кървене.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Нумправзи може да предизвика обрив (наблюдаван при до 1 на 10 души), който може да е тежък. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите тежък обрив; някои обриви може да са сериозни. Не използвайте отново Нумправзи, докато не сте се консултирали с Вашия лекар относно обрива.

Нумправзи може да доведе до кръвни съсиреци (тромбоемболия) (наблюдавано при до 1 на 100 души). Спрете да използвате Нумправзи и незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забележите някакви признаци или симптоми на възможен кръвен съсирек. Вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Нумправзи“ за списък на възможните симптоми на кръвен съсирек (тромбоемболично събитие).

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакция в областта на поставяне на инжекцията (включително сърбеж, подуване, зачервяване, болка, образуване на синини, кръвене, втвърдяване)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- високо кръвно налягане
- сърбеж (пруритус)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Нумправзи

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената писалка и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Нумправзи може да се извади от хладилника и да се съхранява в оригиналната опаковка за период до 7 дни при стайна температура (до 30 °C). Не връщайте Нумправзи обратно в хладилника след съхранение при стайна температура. Ако Нумправзи е съхраняван при стайна температура за повече от 7 дни, трябва да бъде изхвърлен, дори ако съдържа неизползвано лекарство.

Да не се разклаща.

Преди употреба извадете Нумправзи от хладилника. За намаляване на дискомфорта при инжектиране преди употреба Нумправзи може да бъде оставен да се затопли при стайна температура в картонената опаковка за около 15 до 30 минути, далече от пряка слънчева светлина.

Преди да използвате лекарството, проверете разтвора за частици или промяна на цвета. Не използвайте, ако лекарството е мътно, тъмножълто или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Нумравзи

- Активно вещество: марстацимаб.
- Други съставки: динатриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (Е 433), захароза, вода за инжекции (вижте точка 2 „Нумравзи съдържа натрий“ и „Нумравзи съдържа полисорбат 80“).

Как изглежда Нумравзи и какво съдържа опаковката

Нумравзи е бистър и безцветен до светложълт инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка.

Нумравзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, и в групова опаковка, съдържаща 4 (4 опаковки с 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Нумправзи 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Тези указания за употреба съдържат информация за това как да инжектирате Нумправзи.

Прочетете внимателно указанията за употреба, преди да използвате Нумправзи предварително напълнена писалка и всеки път, когато получавате отново рецептата си, тъй като може да съдържа нова информация.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра трябва да покаже на Вас или на лицето, което полага грижи за Вас, как се подготвя и инжектира правилно дозата Нумправзи, преди да го използвате за първи път.

Не прилагайте инжекцията на себе си или на друго лице, докато не бъдете обучени да инжектирате Нумправзи.

Важна информация

- Всяка Нумправзи предварително напълнена писалка е еднодозова предварително напълнена писалка (наричана „писалка“ в тези указания за употреба). Нумправзи предварително напълнена писалка съдържа 150 mg Нумправзи за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).
- **Не** инжектирайте Нумправзи във вена или мускул.
- **Не** разклащайте Нумправзи.
- За да Ви помогне да си спомните кога да инжектирате Нумправзи, можете предварително да отбележите това в календара си. Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако Вие или лицето, полагащо грижи за Вас, имате някакви въпроси относно правилния начин на инжектиране на Нумправзи.

Как да съхранявате Нумправзи

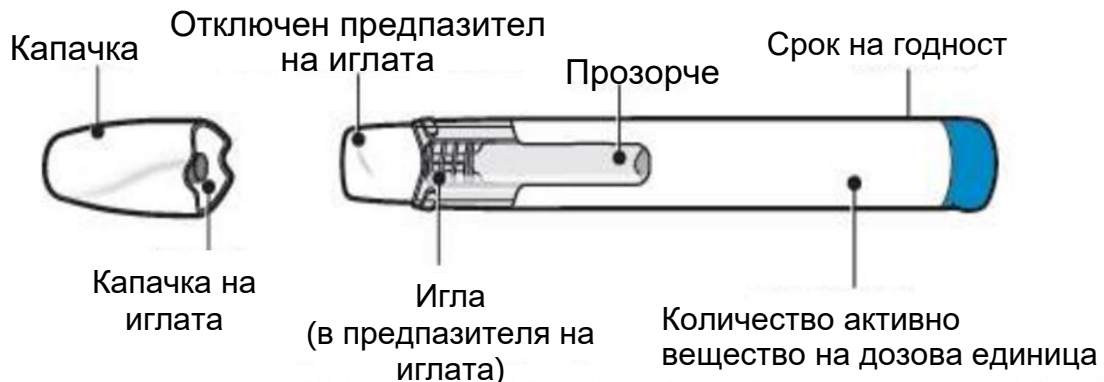
- Съхранявайте неизползвания Нумправзи в хладилник при температура между 2°C и 8°C. Не замразявайте Нумправзи. Съхранявайте Нумправзи в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, Нумправзи може да се съхранява в оригиналната картонена опаковка при стайна температура до 30°C за период до 7 дни. **Не** използвайте Нумправзи, ако е бил извън хладилник за повече от 7 дни. Изхвърлете всяка писалка Нумправзи, която е съхранявана при стайна температура за повече от 7 дни.
- **Не** използвайте след датата на изтичане на срока на годност, отпечатана на Нумправзи предварително напълнена писалка.
- **Съхранявайте Нумправзи и всички лекарства на място, недостъпно за деца.**

Консумативи, необходими за инжектиране на Нумправзи

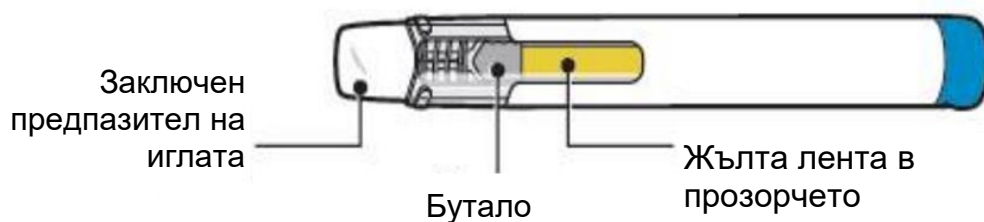
Поставете следните консумативи на чиста, равна повърхност:

- 1 предварително напълнена писалка Нумправзи.
- 1 тампон, напоен със спирт (не е включен).
- 1 памучен или марлен тампон (не е включен).
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети за изхвърляне на писалката (не е включен).

Предварително напълнена писалка Нутравзи ПРЕДИ употреба:



Предварително напълнена писалка Нутравзи СЛЕД употреба:



Стъпки за подготовка

Стъпка 1 – Подготвяне

- **Извадете** писалката от картонената опаковка и я дръжте далече от пряка слънчева светлина.
- **Уверете се**, че името Нумправзи е изписано върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената писалка.
- **Проверете писалката** за видими повреди, като пукнатини или изтичане.
- **Измийте и подсушете** ръцете си.
- **Не отстранявайте капачката, докато не сте готови за инжектиране.**
- **Изхвърлете** писалката, ако е повредена или ако писалката или картонената опаковка са били изпуснати.
- **Не** използвайте писалката, ако:
 - е била съхранявана на пряка слънчева светлина. Излагането на стайна светлина по време на подготовката и инжектирането е допустимо.
 - е била замразена или размразена, или е била извън хладилник за повече от 7 дни.
- **Не** разклащайте писалката. Разклащането може да навреди на Нумправзи.

Забележка: За намаляване на дискомфорта при инжектиране оставете писалката да се затопли до стайна температура в картонената опаковка за около 15 до 30 минути, далече от пряка слънчева светлина.

Не използвайте никакъв друг метод за затопляне на писалката, като микровълнова печка или гореща вода.

Стъпка 2 – Проверка на срока на годност (EXP)



- **Проверете** срока на годност (EXP), отпечатан върху етикета на писалката.
- **Не** използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

Стъпка 3 – Проверка на лекарството



- **Огледайте** внимателно лекарството през прозорчето на писалката:
 - Лекарството трябва да е бистро и безцветно до светложълто.
 - **Не** използвайте писалката, ако лекарството е мътно, тъмножълто или съдържа люспи или частици.

Забележка: Нормално е да се виждат въздушни мехурчета в прозорчето.

Ако имате никакви въпроси относно лекарството, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

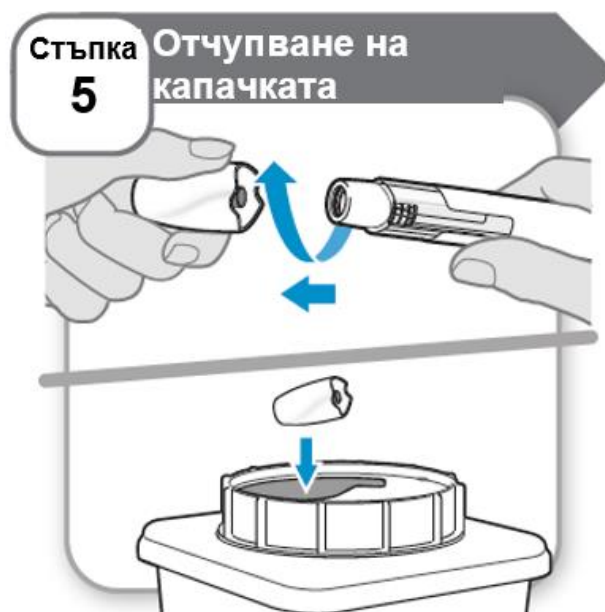
Стъпка
4

Избор и почистване на мястото на инжектиране



- **Изберете** място на инжектиране в областта на корема или бедрото, освен ако Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт е предложил различно място. Нутравзи може да се инжектира и в седалището само от лекар, медицинска сестра, фармацевт или полагащо грижи лице. Оставете разстояние най-малко 5 cm от пъпа.
- **Избирайте различно** място на инжектиране при всяко самостоятелно инжектиране на Нутравзи. Може да използвате същата област на тялото, но се уверете, че сте избрали различно място на инжектиране в тази област.
- **Почистете** мястото на инжектиране със сапун и вода или напоен със спирт тампон по възможност.
- **Оставете** мястото на инжектиране да изсъхне. **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху почистеното място за инжектиране.
- **Не** инжектирайте Нутравзи в области в близост до кост или такива, където кожата е със синини, зачервена, болезнена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
- **Не** инжектирайте Нутравзи във вена или мускул.
- **Не** инжектирайте Нутравзи през дрехите.

Стъпка 5 – Отчупване на капачката



- Завъртете, за да отчупите, и издърпайте капачката.
- Изхвърлете незабавно капачката в контейнер за изхвърляне на остри предмети. Няма да Ви е необходима повече.

Забележка:

- Нормално е да има няколко капки от лекарството на върха на иглата.
- Капачката на иглата ще остане в капачката на писалката след отстраняването ѝ.

Внимание: Работете внимателно с писалката, тъй като съдържа игла.

Не поставяйте и не натискайте с ръка предпазителя на иглата. Това може да доведе до нараняване от убождане.

Стъпки за инжектиране

Стъпка 6 – Инжектиране на лекарството



- **Натиснете силно** писалката върху кожата под ъгъл от 90° и **продължете да натискате** до завършване на инжекцията (стъпка 7). Ще чуете **1-то щракване**, когато инжектирането започне.
- **Продължете да държите** писалката силно притисната върху кожата, докато жълтата лента преминава през прозорчето. Ще чуете **2-то щракване**, когато инжектирането е **почти** завършено.
- **Пребройте бавно до 5**, след като чуете **2-то щракване**, за да се уверите, че сте получили пълната доза.

Не отстранявайте писалката от кожата, докато не сте преброили бавно до 5 след 2-то щракване и докато жълтата лента не запълни изцяло прозорчето.

Забележка: Иглата прониква в кожата при натискането на писалката. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт може да предложи да захванете леко кожата с пръсти, докато инжектирате.

Забележка: Ако не чуете щракване, когато натиснете писалката върху кожата, опитайте да натиснете по-силно. Ако все още не можете да започнете инжектирането, вземете нова Humpravzi предварително напълнена писалка.

Внимание: Ако промените решението си къде да инжектирате след въвеждане на иглата в кожата, ще трябва да изхвърлите писалката и да използвате нова Humpravzi предварително напълнена писалка.

Стъпка 7 – Отстраняване на писалката



- **Отстранете** писалката от кожата.
 - Ако видите малка капка от лекарството върху кожата, при следващата инжекция изчакайте по-дълго преди отстраняване на писалката.

Забележка: След като отстраните писалката от кожата, иглата автоматично ще се покрие и предпазителят на иглата ще се заключи на място.

Писалката не може да се използва повторно.

Стъпка 8 – Проверка на прозорчето



- **Проверете** прозорчето, за да се уверите, че е инжектирано цялото количество от лекарството.

Ако жълтата лента не е в показаната позиция, това означава, че не сте получили пълната доза. Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за помощ.

Не инжектирайте друга доза.

Стъпка 9 – Грижи след инжекцията



- **Притиснете** леко мястото за инжектиране за няколко секунди с чист памучен или марлен тампон, ако видите капка кръв.
- **Не** разтърквайте мястото.

Забележка: Ако кръвенето не спре, свържете се с Вашия лекар, медицинската сестра или фармацевт.

Стъпка 10 – Изхвърляне



- **Изхвърлете** използваната писалка в контейнер за остри предмети съгласно указанията от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт и съобразно местното законодателство относно здравето и безопасността.
- **Не** изхвърляйте писалките в контейнера за домашни отпадъци.