

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis
Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 150 mg marstatsimabi 1 ml lahuses.

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg marstatsimabi 1 ml lahuses.

Marstatsimab on inimese monoklonaalne immuunglobuliin G isotüüp 1 alaklassi (IgG₁) antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Hympavzi sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 1 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge, värvitu kuni helekollane lahus, mille pH on 5,8 ja osmolaarsus ligikaudu 324 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hympavzi on näidustatud veritsuste rutiinseks ennetamiseks vähemalt 35 kg kaaluvatele 12 -aastastele ja vanematele patsientidele:

- kellel on A-hemofiilia (VIII faktori (FVIII) kaasasündinud puudulikkus):
 - ilma VIII faktori inhibiitoriteta patsientidele, kellel on raske haigus (FVIII < 1%);
 - VIII faktori inhibiitoritega patsientidele;
- kellel on B-hemofiilia (IX faktori (FIX) kaasasündinud puudulikkus):
 - ilma IX faktori inhibiitoriteta patsientidele, kellel on raske haigus (FIX < 1%);
 - IX faktori inhibiitoritega patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hemofiiliaravi kogemusega tervishoiutöötaja järelvalve all. Ravi peab alustama ajal, kui veritsust ei ole.

Annustamine

Soovitav annus vähemalt 35 kg kaaluvatele 12 -aastastele ja vanematele patsientidele on esmase küllastusannusena 300 mg subkutaanse süstena ja seejärel 150 mg subkutaanse süstena üks kord nädalas mis tahes kellaajal.

Ravi kestus

Hympavzi on ette nähtud pikaajaliseks ennetusraviks.

Annuse kohandamine ravi ajal

Kui tervishoiutöötaja peab veritsuste kontrolli ebapiisavaks, võib patsientidel kehakaaluga ≥ 50 kg kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni subkutaanse süstena üks kord nädalas. Maksimaalset annust 300 mg nädalas ei tohi ületada.

Suunised läbimurdeverejooksude raviks

Hympavzi täiendavaid annuseid ei tohi kasutada läbimurdeverejooksude ehk hoolimata ennetusravist tekkivate veritsuste raviks. Ravisuunised läbimurdeverejooksude korral vt lõik 4.4.

Ägeda raske haigusega patsientide ravi

Selliste ägedate raskete haiguste, millega kaasneb koefaktori suurenenud vabanemine, nt tõsine infektsioon, sepsis, trauma, muljumisvigastused ja vähkkasvaja, korral võib koefaktori raja inhibiitori (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) samaaegse inhibeerimise tagajärjel tugevnev põletikureaktsioon põhjustada kõrvaltoimete, eriti tromboosi, tekkeriski (vt lõik 4.4).

Ägedate raskete haiguste korral tuleb kasutada kohalikele suunistele vastavat standardravi ja selles olukorras tuleb võrrelda Hympavziga ravi jätkamise vajadust võimalike seotud riskidega. Marstatsimabi manustamisel neile patsientidele võib olla põhjendatud täiendav jälgimine kõrvaltoimete ja trombemboolia tekke suhtes. Tromboosile viitavate kliiniliste sümptomite, pildidiagnostika tulemuste ja/või laboratoorsete leidude esinemisel tuleb ravi Hympavziga ajutiselt katkestada ning alustada ravi kliinilise näidustuse kohaselt. Ravi Hympavziga võib taasalustada siis, kui patsient on tervishoiutöötaja kliinilise hinnangu kohaselt kliiniliselt tervenenu (vt allpool alalõik „Vahelejäanud annus“).

Vahelejäanud annus

150 mg säilitusannusega ravitavad patsiendid

Kui annuse manustamine jääb vahele, tuleb vahelejäanud annus manustada niipea kui võimalik enne plaanipärast järgmise annuse manustamise päeva ja seejärel tuleb jätkata tavapärase manustamisskeemiga 150 mg subkutaanselt üks kord nädalas (kas enne annuse vahelejäämist kasutatud skeemi kohaselt või vahelejäanud annuse manustamise kuupäeval põhineva uue skeemi järgi).

Kui annuse manustamine jääb vahele rohkem kui 13 päevaks pärast viimase annuse manustamist, tuleb manustada küllastusannus 300 mg subkutaanse süstena ja seejärel jätkata annusega 150 mg subkutaanse süstena üks kord nädalas.

300 mg säilitusannusega ravitavad patsiendid

Kui ühe või mitme annuse manustamine jääb vahele, tuleb vahelejäanud annus manustada niipea kui võimalik ja seejärel tuleb jätkata tavapärase manustamisskeemiga 300 mg subkutaanselt üks kord nädalas (kas enne annuse vahelejäämist kasutatud skeemi kohaselt või vahelejäanud annuse manustamise kuupäeval põhineva uue skeemi järgi).

Üleminek ravile Hympavziga

Üleminek ennetavalt faktori asendusravilt või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega ravilt ravile Hympavziga: enne ravi alustamist Hympavziga peavad patsiendid

lõpetama ravi hüübimisfaktori kontsentratsioonidega (VIII faktori või IX faktori kontsentratsioonid) või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega (nt rekombinantne VIIa faktor [rFVIIa] või aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentratsioon [activated prothrombin complex concentrate, aPCC]). Patsiendid võivad alustada ravi Hymapavziga igal ajal pärast ravi lõpetamist hüübimisfaktori kontsentratsioonidega või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega.

Üleminek faktoril mittepõhinevatelt hemofiiliaravimitelt ravile Hymapavziga: puuduvad kliiniliste uuringute andmed selle kohta, kuidas viia patsiente üle teistelt faktoril mittepõhinevatelt ravimitelt ravile marstatsimabiga. Kuigi väljauhteperioodi ei ole uuritud, võib ühe lähenemisena jätta enne ravi alustamist Hymapavziga eelmise ravimpreparaadi ravimiteabes nimetatud poolväärtusajal põhinev piisav väljauhteperiood (vähemalt 5 poolväärtusaega). Üleminekul teistelt faktoril mittepõhinevatelt hemofiiliaravimitelt ravile Hymapavziga võib olla vaja hemostaasi toetamist hüübimisfaktori kontsentratsioonide või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2). Marstatsimabi ei ole uuritud mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2). Marstatsimabi ei ole uuritud mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel.

Eakad

Patsientidel vanuses üle 65 aasta ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Võimalike ohutusprobleemide tõttu ei tohi Hymapavzit kasutada lastel vanuses alla 1 aasta. Marstatsimabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 12 aasta ei ole veel tõestatud. Marstatsimabi ohutus ja efektiivsus noorukitel kehakaaluga < 35 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Perioperatiivne ravi

Marstatsimabi ohutust ja efektiivsust ei ole kirurgiliste operatsioonidega seoses vormikohaselt hinnatud. Kliinilistes uuringutes on patsientidele tehtud väiksemaid kirurgilisi protseduure ilma Hymapavziga ennetusravi katkestamata.

Suurema kirurgilise operatsiooni korra on soovitatav ravi Hymapavziga peatada vähemalt 7 päeva varem ja alustada kohalikele suunistele vastavat standardravi hüübimisfaktori kontsentratsioonide või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga ja võtta teised meetmed perioperatiivsel perioodil suurenenud või venoosse tromboosi riski vältimiseks. Kui hemofiiliaga patsiendile plaanitakse teha suur kirurgiline operatsioon, tuleb hüübimisfaktori kontsentratsioonide või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktori annustamisjuhiste saamiseks lugeda vastavat ravimiteavet. Hymapavziga ravi taas alustamisel tuleb arvesse võtta patsiendi üldist kliinilist seisundit, sh operatsioonijärgsed trombemboolia riskitegurid, teiste hemostaatiliste ja muude samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide kasutamine (vt eespool alalõik „Vahelejäänud annus“).

Immuuntaluvuse esilekutsumine

Marstatsimabi ohutus ja efektiivsus immuuntaluvuse esilekutsumiseks ravi saavatel patsientidel ei ole tõestatud ja andmed puuduvad.

Manustamisviis

Hymapavzi on ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Hympavzi on ette nähtud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamisel. Kui tervishoiutöötaja peab seda asjakohaseks, võib patsient või hooldaja pärast subkutaanse süstimise koolituse nõuetekohast läbimist ravimpreparaati ise süstida.

Enne subkutaanset manustamist võib Hympavzi külmkapist välja võtta ja lasta karbis, vältides otsest päikesevalgust, ligikaudu 15...30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda (vt lõigud 6.4 ja 6.6). Ravimpreparaati ei tohi soojendada mingi soojusallikaga, nt kuuma veega ega mikrolaineahjus.

Soovitavad süstekohad on kõhu- (vähemalt 5 cm kaugusel nabast) ja reiepiirkonnad. Vajaduse korral on lubatud süstida ka teistesse piirkondadesse. Hympavzit võib õlavarde (ainult süstli kasutamisel) ja tuharatesse (ainult pen-süstli kasutamisel) manustada ainult hooldaja või tervishoiutöötaja. Ravimpreparaati ei tohi manustada piirkondadesse, kus luu paikneb naha lähedal, ega piirkondadesse, kus nahk on verevalumitega, punane, hell või kõvastunud, ega armide või venitusarmidega piirkondadesse.

300 mg küllastusannuse manustamiseks tuleb teha kaks Hympavzi 150 mg süstet erinevatesse süstekohtadesse.

Igal süstekorral on soovitatav süstekohta vahetada.

Hympavzit ei tohi süstida veeni ega lihasesse.

Ravi ajal Hympavziga on soovitatav teisi subkutaanselt manustatavaid ravimpreparaate süstida teistesse anatoomilistesse piirkondadesse.

Ravimpreparaadi manustamise põhjalikud juhised vt lõik 6.6 ja jaotis „Kasutusjuhised“ pakendi infolehe lõpus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Trombemboolia

TFPI inhibeerimise lõpetamine võib patsiendil suurendada vere hüübivust ja individuaalset, mitmest tegurist oleneda võivat trombembooliariski. Marstatsimabiga tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud arteriaalsetest ja venoosetest tromboosidest, sh emboliatest (vt lõik 4.8). Need juhud esinesid trombemboolia mitme riskiteguriga isikutel. Järgmistel patsientidel võib selle ravimpreparaadi kasutamisel olla suurem trombemboolia tekkerisk:

- patsiendid, kellel on anamneesis pärgarteri haigus, venoosne või arteriaalne tromboos või isheemiline haigus;
- trombemboolia teadaolevate riskiteguritega, sh geneetiliste protrombootiliste seisunditega (nt V faktori geeni Leideni mutatsiooniga) patsiendid; pikaajaliselt immobiliseeritud, rasvunud ja suitsetavad patsiendid;
- patsiendid, kes põevad ravi ajal sellist ägedat rasket haigust, mille korral esineb koefaktori suurenenud vabanemine (nt tõsine infektsioon, sepsis, trauma, muljumisvigastused, vähk);

- perioperatiivset ravi saavad patsiendid ja/või patsiendid, kellele plaanitakse teha operatsioon (vt lõik 4.2). Perioperatiivse ravi korral võib Hymapvzi samaaegne kasutamine teiste hemostaatiliste preparaatidega suurendada tromboosiriski.

Marstatsimabi kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on anamneesis trombemboolia (vt lõik 5.1); ägeda raske haigusega patsientidel on kasutamiskogemus piiratud.

Hymapvzit kasutavatel patsientidel, kellel on anamneesis trombemboolia, trombemboolia teadolevad riskitegurid või kellel on ravi ajal äge raske haigus, tuleb kaaluda kasude ja riskide suhet. Riskirühma kuuluvaid patsiente tuleb jälgida tromboosi varaste nähtude suhtes ja võtta kasutusele trombemboolia ennetusabinõud kehtivate soovitude ja standardravi kohaselt. Hymapvziga ennetusravi tuleb katkestada, kui ilmnevad trombembooliale viitavad diagnostilised leiud ja patsiente tuleb ravida kliiniliste näidustuste kohaselt.

Koefaktori raja inhibiitorite vastaseid (anti-TFPI) ravimeid, sh marstatsimabi, on seostatud trombembooliliste tüsistuste tekkega patsientidel, kes on ajaliselt lähestikku saanud täiendavaid hemostaatilisi preparaate (st inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoreid). VIII faktori ja IX faktori preparaate ja inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoreid on ohutult manustatud marstatsimabi saavatele patsientidele läbimurdeverejooksude raviks. Kui Hymapvziga ennetusravi saavale patsiendile on näidustatud VIII faktorit või IX faktorit sisaldav ravimpreparaat või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktor, on soovitatav kasutada ravimiteabes näidatud minimaalset efektiivset annust. Patsiente tuleb teavitada trombembooliale viitavatest nähtudest ning sümptomitest ja nende esinemise suhtes jälgida. Trombemboolia kahtluse korral tuleb ravi Hymapvziga katkestada ja alustada asjakohast ravi.

Suunised läbimurdeverejooksude raviks

VIII faktorit ja IX faktorit või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorit (nt rFVIIa või aPCC) sisaldavaid ravimpreparaate võib manustada Hymapvzit saavatele patsientidele läbimurdeverejooksude raviks. Hymapvzi täiendavaid annuseid ei tohi kasutada läbimurdeverejooksude raviks. Hymapvziga ennetusravi ajal peavad tervishoiutöötajad arutama kõigi patsientide ja/või hooldajatega, missuguses annuses ja millise raviskeemi järgi vajaduse korral hüübimisfaktori kontsentraati või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorit kasutada.

Läbimurdeverejooksude ravimisel VIII faktorit või IX faktorit sisaldavate ravimpreparaatidega või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega on soovitatav kasutada ravimiteabes esitatud väikseimat efektiivset annust. Tervishoiutöötajad peavad lugema kasutatava hüübimisfaktori kontsentraadi või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktori ravimiteavet. rFVIIa puhul on soovitatav kasutada maksimaalset ühekordset annust 90 µg kehakaalu kg kohta ja manustamist maksimaalselt iga 2 tunni järel. aPCC puhul on soovitatav maksimaalne annus 100 ühikut kehakaalu kg kohta 24 tunni jooksul.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Marstatsimabiga ravitud patsientidel on esinenud selliseid nahareaktsioone nagu nahalööve ja sügelus, mis võivad viidata ülitundlikkusele ravimi suhtes (vt lõik 4.8). Kui Hymapvziga ravitavatel patsientidel tekib raske ülitundlikkusreaktsioon, tuleb patsientidel soovitada katkestada ravi Hymapvziga ja kutsuda kohe kiirabi või pöörduda kohe erakorralise meditsiini osakonda.

Marstatsimabi toime koagulatsioonianalüüsides tulemustele

Ravi marstatsimabiga ei põhjusta kliiniliselt olulisi muutusi koagulatsiooni hindamiseks kasutatavate standarduuringute, sh aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) ja protrombiiniaeg (*Prothrombin Time*, PT), tulemustes.

Abiained

Polüsorbaadisisaldus

Ravim sisaldab polüsorbaat 80. Polüsorbaat 80 võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-is, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Marstatsimabiga ei ole kliinilisi koostoimeuuringuid tehtud.

Tehti ravimite koostoimete farmakodünaamika *in vitro* mittekliinilised uuringud ja nende tulemused toetavad läbimurdeverejooksude ravimisel marstatsimabi samaaegset kasutamist inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga (nt rFVIIa või aPCC). Marstatsimabi ja rFVIIa või aPCC kombinatsiooni kasutamise tulemusena (A- ja B-hemofiiliaga ja inhibiitoritega patsientidelt saadud plasmas) suurenes trombiiniloome võrreldes ainult marstatsimabi kasutamisega, ületamata ainult marstatsimabiga ravitud patsientide mittehemofiilses plasmas saavutatud trombiini maksimaalset aktiivsust; mõnel juhul jäi trombiini aktiivsus mittehemofiilse normaalse plasma puhul teatatud vahemikku.

Ravimite koostoimete farmakodünaamika *in vivo* mittekliiniliste uuringute tulemused rottidel, kellel oli FVIII ja FIX aktiivsus normaalne, toetavad läbimurdeverejooksude ravimisel samuti marstatsimabi samaaegset kasutamist koos rFVIIa-ga maksimaalses kliinilises annuses $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ või aPCC-ga maksimaalses kliinilises annuses 100 ühikut kg kohta. Normaalse hemostaasiga rottidel täheldati rFVIIa suuremate annuste manustamise korral trombide/embolite esinemissageduse ja/või raskusastme suurenemist kopsudes ja süstekohas (vt lõik 5.3).

Suunised hüübimisfaktori kontsentratsioonide või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorete kasutamise kohta läbimurdeverejooksude raviks marstatsimabiga ennetusravi saavatel patsientidel vt lõik 4.4.

Eeldatakse, et monoklonaalse antikehana eritub marstatsimab kataboolsete radade kaudu. Seetõttu on ebatõenäoline, et selle kliirensit mõjutab koostoime samaaegselt manustatavate ravimitega, mis erituvad mittekataboolsete radade kaudu. Samuti ei ole oodata bioloogilise ravimi, nagu marstatsimab, kaudset toimet tsütokroom P450 ensüümide ekspressioonile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal Hymvapziga ja vähemalt 1 kuu pärast ravi lõppu Hymvapziga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Marstatsimabi kasutamise kohta rasedatel ei ole kliinilisi uuringuid tehtud. Marstatsimabiga ei ole tehtud reproduktsooniuuringuid loomadel. Ei ole teada, kas rasedatele manustamise korral võib Hymvapzi kahjustada loodet või mõjutada reproduktsoonivõimet. Hymvapzit tohib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimalikud riskid lootele, võttes arvesse seda, et raseduse ajal ja pärast sünnitust suureneb tromboosirisk ja et mitmed rasedustüsistused on seotud dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas marstatsimab eritub rinnapiima. Marstatsimabi toimet rinnapiima tekkimisele või ravimi olemasolu rinnapiimas ei ole uuritud. Teadaolevalt eritub inimese IgG rinnapiima esimeste päevade jooksul pärast sünnitust, vähenedes seejärel kiiresti väikeste kontsentratsioonideni. Seega ei saa selle lühikese aja jooksul riski rinnapiimaga toidetavale imikule välistada. Hiljem võib marstatsimabi kasutada rinnapiimaga toitmise ajal kliinilise vajaduse korral.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3). Andmed fertiilsuse kohta inimestel puuduvad. Seetõttu ei ole marstatsimabi toime meeste ja naiste fertiilsusele teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hümpavzi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Marstatsimabi üldine ohutusprofiil põhineb kliinilistest uuringutest saadud koondandmetel. Marstatsimabiga tehtud kliinilistes uuringutes teatatud kõige tõsisem kõrvaltoime oli tromboos (0,6%) (vt lõik 4.4).

Pärast ravi marstatsimabiga olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed süstekoha reaktsioonid (11,4%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 esitatud ohutusandmed põhinevad III faasi ohutus- ning efektiivsusuuringu (BASIS) ja uuringust BASIS avatud jätku-uuringusse üle läinud patsientidelt saadud koondandmetel (vt lõik 5.1). 12 kuu pikkuse aktiivse ravi faasiga kesksest III faasi uuringust saadud andmed peegeldavad üks kord nädalas manustatud marstatsimabi ekspositsiooni 167 A- või B-hemofiiliaga meespatsiendil, kellel olid inhibiitorid (30,5%) või need puudusid (69,5%). 167 patsiendist 135 (80,8%) olid täiskasvanud (vanuses 18 aastat ja vanemad) ja 32 (19,2%) olid noorukid (vanuses 12...< 18 aastat). Kokku registreerus 12-kuulise raviperioodi lõpetanud 159 patsiendist praegu pooleliolevasse avatud jätku-uuringusse kokku 154 patsienti. Ekspositsiooni kogukestuse mediaan oli 1225 päeva (vahemik 28...1659 päeva).

Tabelis 1 on esitatud marstatsimabiga ennetusravi saanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed. Tabelis loetletud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	peavalu ^a	sage
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon trombemboliad (tromboos ^b)	sage aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve ^c sügelus	sage sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	süstekoha reaktsioonid ^c	väga sage

- a. Peavalu hõlmab nii peavalu kui ka migreeni.
- b. Avatud jätku-uuringus teatatud kõrvaltoimed.
- c. Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kokku teatati süstekoha reaktsioonidest 19-l (11,4%) marstatsimabiga ravitud patsientidest. Enamik marstatsimabiga tehtud kliinilistes uuringutes täheldatud süstekoha reaktsioonidest olid mööduvad ja kerged kuni möödukad. Ükski süstekoha reaktsioon ei viinud annuse kohandamiseni ega ravimi manustamise lõpetamiseni. Süstekoha reaktsioonid on muuhulgas verevalumid süstekohas, erüteem süstekohas, hematoom süstekohas, hemorraagia süstekohas, induratsioon süstekohas, turse süstekohas, valu süstekohas, sügelus süstekohas ja paistetus süstekohas.

Nahalööve

Kokku teatati lööbest 6-l (3,6%) marstatsimabiga ravitud patsiendil.

Ühel raske B-hemofiilia ja inhibiitoritega patsiendil, kellel oli anamneesis allergiline reaktsioon eksogeensele IX faktorile, esines raske lööve, mis tekkis ligikaudu 9. kuul. Lööbe taandumiseks vajab patsient pikaajalist ravikuuri suukaudsete kortikosteroididega ja ravi marstatsimabiga lõpetati.

Lapsed

Uuringus osalenud laste populatsioon hõlmas 32 noorukit (vanuses 12...< 18 aastat). Marstatsimabi ohutusprofiil oli noorukitel ja täiskasvanutel üldiselt ühetaoline.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused marstatsimabiga üleannustamise kohta on piiratud.

Varasema faasi uuringutes ei täheldatud väikesel arvul täiskasvanud patsientidel kehakaaluga ≥ 50 kg, keda oli kuni 3 kuu jooksul eksponeeritud marstatsimabi annusele 450 mg subkutaanselt üks kord nädalas, ühtegi tõsist kõrvaltoimet. See oli siiski väike rühm ja pikemaajalise suure ekspositsiooni toime ei ole teada. Soovitavatest suuremate annuste saamise tagajärjel võib tekkida hüperkoagulatsioon.

Juhusliku üleannuse saanud patsiendid peavad kohe oma tervishoiutöötajaga ühendust võtma ja neid tuleb tähelepanelikult jälgida. Üleannustamise korral soovitatakse patsienti jälgida kõrvaltoimete ja/või hüperkoagulatsiooni mis tahes nähtude või sümptomite suhtes ja kohe tuleb alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

Lapsed

Noorukitel vanuses 12...17 aastat kehakaaluga < 50 kg ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 150 mg nädalas. Lastel ei ole teatatud ühestki üleannustamise juhust. Lastel tuleb üleannustamise korral rakendada eespool kirjeldatud põhimõtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained, ATC-kood: B02BX11

Toimemehhanism

Marstatsimab on inimese monoklonaalne IgG₁ antikeha, mis on suunatud välimise hüübimisraja peamise inhibiitori – koefaktori signaaliraja inhibiitori (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) – Kunitzi domeeni 2 (K2) vastu. Algselt seondub TFPI Xa faktori aktiivse saidiga ja inhibeerib seda oma teise inhibeeriva Kunitzi domeeni (K2) kaudu. Marstatsimabi toime TFPI inhibeeriva aktiivsuse neutraliseerimisel võib aidata võimendada välimist hüübimisrada ja kompenseerida sisemise hüübimisraja vaegusi suurendades vaba Xa faktori saadavust trombiiniloomeks ja hemostaasi soodustamiseks.

Farmakodünaamilised toimed

Marstatsimabi manustamisel hemofiiliaga patsientidele, kellel inhibiitorid esinevad või puuduvad, suurenevad ravimi TFPI vastasest toimemehhanismist lähtuvalt TFPI üldväärtus ja trombiiniloomede edasiste biomarkerite väärtused, nt protrombiini fragmentide 1+2 väärtus, trombiini maksimaalne aktiivsus ja D-dimeeride väärtused. Need muutused olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad. III faasi uuringus teatati D-dimeeride ja protrombiini fragmentide 1+2 füsioloogiliste väärtuste sporaadilistest või ajutistest suurenemistest, millega ohutusprobleeme ei kaasnenud.

Hemofiiliaga ning inhibiitoritega patsientidel ja hemofiiliaga ning inhibiitoriteta patsientidel ei esinenud pärast marstatsimabi igapäevast subkutaanset manustamist farmakodünaamiliste toimete kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud A-hemofiiliaga ja ilma VIII faktori inhibiitoriteta või B-hemofiiliaga ja ilma IX faktori inhibiitoriteta täiskasvanutel ja noorukitel

A-hemofiiliaga ja ilma inhibiitoriteta ning B-hemofiiliaga ja ilma inhibiitoriteta patsiendid (vanuses ≥ 12 aastat ja kehakaaluga ≥ 35 kg) (uuring B7841005)

Keskne III faasi uuring oli ühesuunaline, avatud, mitmekeskuseline ristuv uuring, mis hõlmas ilma inhibiitoriteta patsientide kohorti, millesse kuulus 116 raske A-hemofiiliaga ja ilma VIII faktori inhibiitoriteta või raske B-hemofiiliaga ja ilma IX faktori inhibiitoriteta meessoost täiskasvanut ja noorukit (vanuses ≥ 12 aastat ja kehakaaluga ≥ 35 kg), kes olid varem saanud vajaduspõhist ravi (N = 33) või ennetusravi (N = 83) FVIII või FIX-ga. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid varem saanud või said uuringusse registreerumise ajal ravi pärgarterite haiguse, venoosse või arteriaalse tromboosi või isheemilise haiguse vastu või kellel olid need seisundid anamneesis.

Ilma inhibiitoriteta patsientide kohordi populatsiooni iseloomustas raskete veritsuste fenotüüp. Enne üleminekut ennetusravile marstatsimabiga üks kord nädalas olid 6-kuulises jälgimisfaasis veritsuste keskmised aastased esinemismäärad (*annualised bleeding rate*, ABR) vajaduspõhise ravi ja ennetusravi kohortides vastavalt 39,86 ja 7,90. Vajaduspõhise ravi kohordi kõigil patsientidel (100%) oli uuringusse registreerumisel üks või rohkem veritsustega sihtliigest ja 36,4%-l oli uuringusse registreerumisel 3 või rohkem veritsustega sihtliigest. Rutiinse ennetusravi kohordis oli 55,4%-l patsientidest uuringusse registreerumisel üks või rohkem veritsustega sihtliigest ja 15,7%-l oli uuringusse registreerumisel 3 või rohkem veritsustega sihtliigest.

Pärast 6-kuulist jälgimisfaasi, milles patsiendid said kas vajaduspõhist või rutiinset ennetavat faktoripõhist asendusravi, manustati patsientidele marstatsimabi esmane 300 mg küllastusannus ning seejärel manustati 12 kuu jooksul marstatsimabi 150 mg säilitusannused üks kord nädalas.

Marstatsimabi annuse suurendamine 300 mg-ni üks kord nädalas oli lubatud pärast 6 kuu möödumist patsientidel kehakaaluga ≥ 50 kg, kellel esines 2 või rohkem läbimurdeverejookse. Vähemalt 6 kuud marstatsimabit manustanud 116 patsiendist suurendati säilitusannust 14 patsiendil (12,1%).

Kõigis ravirühmades osalenute keskmine vanus oli 32,4 aastat (minimaalne 13, maksimaalne 66); 16,4% patsientidest olid 12...< 18-aastased ja 83,6% olid ≥ 18 -aastased; kõik patsiendid (100%) olid meessoost. Selles ilma inhibiitoriteta patsientide kohordis olid 48,3% patsientidest valgenahalised, 50,0% olid asiaadid, 0,9% olid mustanahalised või afroameeriklased ja 0,9% puhul puudus teave rassilise kuuluvuse kohta; 10,3% patsientidest identifitseerisid ennast kui hispaaniakeelse taustaga või Ladina-Ameerika päritolu. Kõigil patsientidel puudusid inhibiitorid (78,4% olid A-hemofiiliaga, 21,6% olid B-hemofiiliaga).

Uuringu efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli võrrelda aktiivse ravi faasi ajal marstatsimabiga ennetusravi jälgimisfaasi ajal saadud rutiinse faktoripõhise ennetusraviga, kasutades mõõdikuna ravitud veritsuste ABR-i. Efektiivsuse teised olulised tulemusnäitajad olid muu hulgas marstatsimabiga ennetusravi ja rutiinse faktoripõhise ennetusravi võrdlus, kasutades mõõdikutena spontaanste veritsuste, liigesesiseste veritsuste, sihtliigete veritsuste ja kokku kõikide veritsuste esinemissagedusi. Lisaks hinnati patsientide tervisega seotud elukvaliteeti (*health-related quality of life*, HRQoL).

Tabelis 2 on esitatud marstatsimabiga ennetusravi efektiivsuse tulemused võrreldes rutiinse faktoripõhise ennetusraviga. Ravi marstatsimabiga näitas mittehalvemust ja statistilist paremust võrreldes rutiinse faktoripõhise ennetusraviga, mõõdetuna ravitud veritsuste ABR-iga.

Tabel 2. Hympavziga ennetusravi ja varasema rutiinse faktoripõhise ennetusravi ABR-ide võrdlus ≥ 12 aasta vanustel patsientidel, kellel puudusid VIII faktori või IX faktori inhibiitorid

Tulemusnäitajad analüüside hierarhilises järjestuses	Rutiinne faktoripõhine ennetusravi 6-kuulises jälgimisfaasis (N = 83)	Ennetusravi Hympavziga 12-kuulises aktiivse ravi faasis (N = 83)
Ravitud veritsused (esmane)		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Erinevus võrreldes rutiinse ennetusraviga (95% CI)	-2,81 (-5,42; -0,20) p-väärtus = 0,0349*	
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontaansed veritsused, ravitud		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Erinevus võrreldes rutiinse ennetusraviga (95% CI)	-2,11 (-4,26; 0,03) Mittehalvemus*	
Liigesesisesed veritsused, ravitud		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Erinevus võrreldes rutiinse ennetusraviga (95% CI)	-1,55 (-3,73; 0,62) Mittehalvemus*	
Kõik veritsused kokku, ravitud ja ravimata		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Erinevus võrreldes rutiinse ennetusraviga (95% CI)	-2,91 (-5,66; -0,17) Mittehalvemus*	
Veritsused sihtliigestesse, ravitud		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Erinevus võrreldes rutiinse ennetusraviga (95% CI)	-0,87 (-2,42; 0,69) Mittehalvemus*	

* Kriteerium täideti (mittehalvemus / paremus saavutamisel p-väärtus)

- Mittehalvemuse uuringuplaanipõhine kriteerium (erinevuse puhul 95% usaldusvahemiku ülemine piir) oli ravitud veritsuste, spontaansete veritsuste ja liigesesiseste veritsuste puhul 2,5; sihtliigestesse veritsuste puhul 1,2; kõigi veritsuste puhul 2,9. Mittehalvemuse kriteeriumi täitmisel analüüsiti seejärel paremust ja see kinnitati, kui usaldusvahemik ei hõlmanud nulli.
- p-väärtus on paremuse analüüsimiseks.
- ABR-i hinnanguline keskmine, erinevus ja usaldusvahemikud on arvutatud negatiivse binoomse regressioonimudeliga.
- Veritsuse definitsioon kohandati Rahvusvahelise Tromboosi ja Hemostaasi Ühingu ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) kriteeriumite põhjal.
- Ravitud veritsused = FVIII või FIX-ga ravitud veritsused
- Kõik veritsused kokku = FVIII või FIX-ga ravitud või ravimata veritsused
- ABR = veritsuste aastane esinemissagedus; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik

Uuringu B7841007 vaheanalüüs (ilma inhibiitoriteta patsientide kohort)

Keskse III faasi uuringu avatud jätku-uuringus said 107 patsienti marstatsimabi annustes, mis olid välja selgitatud uuringus B7841005 (st 150 mg või 300 mg subkutaanselt üks kord nädalas), veel täiendavalt kuni 43 kuud (keskmiselt 31 kuud). Uuringus tõendati marstatsimabi pikaajalise efektiivsuse püsimine.

Marstatsimabiga ennetusravi hindamiseks aja jooksul tehti kirjeldavad analüüsid. Tabelis 3 on esitatud ravitud veritsuste ABR-ide mudelipõhised keskmised ja teised kirjeldavad kokkuvõtted.

Tabel 3. Hympavziga ennetusravi ABR-id aja jooksul ≥ 12 aasta vanustel patsientidel, kellel puudusid VIII faktori või IX faktori inhibiitorid

Tulemusnäitaja	Ajavahemik avatud jätku-uuringus B7841007*			
	1. aasta (N = 107)	2. aasta (N = 103)	3. aasta ja kauem (N = 96)	Kokku (N = 107)
Ravitud veritsused				
Keskmine 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)
ABR-i mediaan (kvartiilhaare)	1,00 (0,00; 5,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 2,66)	0,94 (0,35; 4,40)

* Uuringus B7841007 manustati patsientidele marstatsimabit täiendavalt kuni 43 kuud (keskmiselt 31 kuud).

1. aasta: 1. päev kuni 365. päev; 2. aasta: 366. päev kuni 730. päev; 3. aasta ja kauem: 731. päev kuni andmete kogumise lõpp 43. kuul.

- ABR-i hinnanguline keskmine ja usaldusvahemikud on arvutatud negatiivse binoomse regressioonimudeliga.
- ABR-i puhul on mediaan ja kvartiilhaare (25. protsentiilist 75. protsentiilini) saadud kirjeldavast kokkuvõttest.
- ABR = veritsuste aastane esinemissagedus; CI = usaldusvahemik; N = nende patsientide arv, kelle andmeid igas ajavahemikus analüüsimiseks kasutati

Kliinilised uuringud A-hemofiiliaga ja VIII faktori inhibiitoritega või B-hemofiiliaga ja IX faktori inhibiitoritega täiskasvanud ja noorukieas patsientidel

A-hemofiiliaga ja inhibiitoritega ning B-hemofiiliaga ja inhibiitoritega patsiendid (vanuses ≥ 12 aastat ja kehakaaluga ≥ 35 kg) (uuring B7841005)

Keskne III faasi uuring oli ühesuunaline, avatud, mitmekeskuseline ristuv uuring, mis hõlmas inhibiitoritega kohorti, millesse kuulus 51 raske A-hemofiiliaga ja VIII faktori inhibiitoritega või raske B-hemofiiliaga ja IX faktori inhibiitoritega meessoost täiskasvanut ja noorukit (vanuses ≥ 12 aastat ja kehakaaluga ≥ 35 kg), kes olid varem saanud vajaduspõhist (N = 48) või ennetusravi (N = 3) inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega (rFVIIa või aPCC). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid varem saanud või said uuringusse registreerumise ajal ravi pärgarterite

haiguse, venoosse või arteriaalse tromboosi või isheemilise haiguse vastu või kellel olid need seisundid anamneesis.

Pärast 6-kuulist jälgimisfaasi manustati patsientidele marstatsimabi esmane 300 mg küllastusannus ning seejärel manustati 12 kuu jooksul marstatsimabi 150 mg säilitusannused üks kord nädalas. Marstatsimabi annuse suurendamine 300 mg-ni üks kord nädalas oli lubatud pärast 6 kuu möödumist patsientidel kehakaaluga ≥ 50 kg, kellel esines 2 või rohkem läbimurdeverejooksu. Vähemalt 6 kuud marstatsimabi manustanud 51 patsiendist suurendati säilitusannust 4 patsiendil (7,8%).

Uuringu efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli võrrelda aktiivse ravi faasi ajal saadud ennetusravi marstatsimabiga ja jälgimisfaasi ajal saadud vajaduspõhist ravi inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga, kasutades mõõdikuna ravitud veritsuste ABR-i. Efektiivsuse teised olulised tulemusnäitajad olid muu hulgas marstatsimabiga ennetusravi ja inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga vajaduspõhise ravi võrdlus, kasutades mõõdikutena spontaansete veritsuste, liigesesse veritsuste, sihtliigesesse veritsuste ja kokku kõigi veritsuste esinemissagedusi. Lisaks hinnati patsientide tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL).

Marstatsimabiga ravitud 51 patsiendi keskmine vanus oli 27,7 aastat (minimaalne 12, maksimaalne 75); 25,5% patsientidest olid 12...< 18-aastased ja 74,5% olid ≥ 18 -aastased; kõik patsiendid (100%) olid meessoost. Selles inhibiitoritega patsientide kohordis olid 29,4% patsientidest valgenahalised, 54,9% olid asiaadid, 15,7% olid mustanahalised või afroameeriklased ja 2,0% patsientidest identifitseerisid ennast kui hispaaniakeelse taustaga või Ladina-Ameerika päritolu. Kõigil patsientidel olid anamneesis dokumenteeritud inhibiitorid (78,4% olid A-hemofiiliaga, 21,6% olid B-hemofiiliaga).

51-st ravimit manustanud patsiendist 48 olid saanud enne üleminekut ravile marstatsimabiga vajaduspõhist ravi inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga ning neilt 48 patsiendilt saadud andmeid kasutati efektiivsuse peamiseks analüüsiks. Seda populatsiooni iseloomustas raskete veritsuste fenotüüp. Enne üleminekut iganädalasele ennetusravile marstatsimabiga oli jälgimisfaasis ravitud veritsuste ABR-ide keskmine 19,78. 48 patsiendist 70,8%-l oli uuringusse registreerumisel üks või rohkem veritsust sihtliigesesse ja 25,0%-l oli uuringusse registreerumisel 3 või rohkem veritsust sihtliigesesse.

Tabelis 4 on esitatud marstatsimabiga ennetusravi efektiivsuse tulemused võrreldes vajaduspõhise raviga inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga. Ennetusravi marstatsimabiga näitas paremust võrreldes vajaduspõhise raviga inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga, mõõdetuna ravitud veritsuste, spontaansete veritsuste, liigesesse veritsuste, kõigi veritsuste ja sihtliigesesse veritsuste esinemissagedusega.

Tabel 4. Hympavziga ennetusravi ja inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga vajaduspõhise ravi ABR-ide võrdlus ≥ 12 aasta vanustel patsientidel, kellel esinesid VIII faktori või IX faktori inhibiitorid

Tulemusnäitajad analüüside hierarhilises järjestuses	Inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga vajaduspõhine ravi 6-kuulises OP-s (N = 48)	Ennetusravi Hymepavziga 12-kuulises ATP-s (N = 48)
Ravitud veritsused (esmane)		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	19,78 (16,12; 24,27)	1,39 (0,85; 2,29)
Erinevus võrreldes vajaduspõhise raviga (95% CI) p-väärtus	0,070 (0,042; 0,118) < 0,0001	
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Spontaansed veritsused, ravitud		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	15,27 (12,07; 19,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Erinevus võrreldes vajaduspõhise raviga (95% CI) p-väärtus	0,057 (0,035; 0,092) < 0,0001	
Veritsused liigestesse, ravitud		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	15,15 (11,87; 19,34)	1,10 (0,59; 2,04)
Erinevus võrreldes vajaduspõhise raviga (95% CI) p-väärtus	0,072 (0,038; 0,138) < 0,0001	
Kõik veritsused kokku, ravitud ja ravimata		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	27,29 (22,54; 33,03)	4,36 (2,65; 7,18)
Erinevus võrreldes vajaduspõhise raviga (95% CI) p-väärtus	0,160 (0,102; 0,249) < 0,0001	
Veritsused sihtliigestesse, ravitud		
ABR, mudelipõhine (95% CI)	6,30 (4,32; 9,20)	0,79 (0,36; 1,74)
Erinevus võrreldes vajaduspõhise raviga (95% CI) p-väärtus	0,126 (0,062; 0,256) 0,0001	

- Kahepoolne p-väärtus nullhüpoteesi korral, et erinevus = 0,5.
- ABR-i hinnanguline keskmine, erinevus ja usaldusvahemikud on arvutatud negatiivse binoomse regressioonimudeliga.
- Veritsuse definitsioon kohandati ISTH kriteeriumite põhjal.
- Ravitud veritsused = inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga ravitud veritsused
- Kõik veritsused kokku = inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga ravitud või ravimata veritsused
- ABR = veritsuste aastane esinemissagedus; CI = usaldusvahemik; OP = jälgimisfaas; ATP = aktiivse ravi faas

Uuringu B7841007 vaheanalüüs (inhibiitoritega patsientide kohort)

Keskse III faasi uuringu avatud jätku-uuringus said 47 patsienti veel täiendavalt kuni 41 kuu jooksul (keskmiselt 19 kuud) marstatsimabi annustes, mis olid välja selgitatud uuringus B7841005 (st 150 mg või 300 mg subkutaanselt üks kord nädalas). Uuringus tõendati marstatsimabi pikaajalise efektiivsuse püsimine.

Marstatsimabiga ennetusravi hindamiseks aja jooksul tehti kirjeldavad analüüsid. Tabelis 5 on esitatud ravitud veritsuste ABR-ide mudelipõhised keskmised ja teised kirjeldavad kokkuvõtted.

Tabel 5. Hympavziga ennetusravi ABR-id aja jooksul ≥ 12 aasta vanustel patsientidel, kellel esinesid VIII faktori või IX faktori inhibiitorid

Tulemusnäitaja	Ajavahemik avatud jätku-uuringus B7841007*			
	1. aasta (N = 47)	2. aasta (N = 32)	3. aasta ja kauem (N = 14)	Kokku (N = 47)
Ravitud veritsused				
Keskmine 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)
ABR-i mediaan (kvartiilhaare)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,21)	0,00 (0,00; 0,94)	0,00 (0,00; 1,18)

* Uuringus B7841007 manustati patsientidele marstatsimabi täiendavalt kuni 41 kuud (keskmiselt 19 kuud).

1. aasta: 1. päev kuni 365. päev; 2. aasta: 366. päev kuni 730. päev; 3. aasta ja kauem: 731. päev kuni andmete kogumise lõpp 43. kuul.

- ABR-i hinnanguline keskmine ja usaldusvahemikud on arvatud negatiivse binoomse regressioonimudeliga.
- ABR-i puhul on mediaan ja kvartiilhaare (25. protsentiilist 75. protsentiilini) saadud kirjeldavast kokkuvõttest.
- ABR = veritsuste aastane esinemissagedus; CI = usaldusvahemik; N = nende patsientide arv, kelle andmeid igas ajavahemikus analüüsimiseks kasutati

Immunogeensus

Uuringute B7841005/B7841007 koondandmete kohaselt, pärast hemofiiliaga patsientidele, kellel inhibiitorid esinesid või puudusid, marstatsimabi subkutaanset manustamist üks kord nädalas vähemalt 1 aasta jooksul tekkisid 167-st (23,4%) ravimivastaste antikehade suhtes hinnatavast ja marstatsimabiga ravitud patsiendist 39-l antikehad. Esinemissagedus oli täiskasvanutel 25,2% (34/135), noorukitel 15,6% (5/32), inhibiitoritega patsientidel 23,5% (12/51) ja inhibiitoriteta patsientidel 23,3% (27/116). Ravimivastased antikehad olid ajutised 67%-l (26/39) ja püsivad 31%-l (12/39) ravimivastaste antikehadega patsientidest. Uuringu lõpuks taandusid ravimivastaste antikehade tiitrid 38 patsiendil 39-st (97%). Uuringu jooksul tekkisid neutraliseerivad antikehad 8-l ravimivastaste antikehade suhtes hinnataval ja marstatsimabiga ravitud patsiendil 167-st (4,8%; 6 inhibiitoriteta patsiendil 116-st ja 2 inhibiitoritega patsiendil 51-st). Neutraliseerivad antikehad olid enamikul patsientidest (87,5%) ajutised ja uuringu lõpus ei esinenud ühelgi patsiendil neutraliseerivaid antikehi. Kuigi ravimivastaste antikehadega patsientidel teatati ravimivastaste antikehadeta patsientidega võrreldes marstatsimabi veidi väiksematest keskmistest kontsentratsioonidest (ligikaudu 10...36% väiksemad), kontsentratsioonid nendes kahes rühmas valdavalt kattusid ja ravimivastastel antikehadel, sh neutraliseerivatel antikehadel, ei tuvastatud 12 kuud kestnud ravi jooksul mingit kliiniliselt olulist toimet marstatsimabi ohutusele ega efektiivsusele. Kokkuvõttes sarnanes marstatsimabi ohutusprofiil ravimivastaste antikehadega (sh neutraliseerivad antikehad) patsientidel antikehadeta patsientidel täheldatuga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Hympavziga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kaasasündinud A-hemofiilia ja kaasasündinud B-hemofiilia ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Marstatsimabi farmakokineetika määrati tervetel osalejatel ning A- ja B-hemofiiliaga patsientidel, kellel inhibiitorid esinesid või puudusid, mittekompartmentaalse analüüsiga ning analüüsides ka populatsiooni farmakokineetikat andmebaasis, mis hõlmas andmeid 287 osalejalt (224 hemofiiliaga patsienti, kellel inhibiitorid esinesid või puudusid, ja 63 tervet osalejat), kellele manustati marstatsimabi annuseid üks kord nädalas subkutaanselt (30 mg...450 mg) või intravenoosselt (150 mg ja 440 mg).

Marstatsimabi farmakokineetika oli mittelineaarne: marstatsimabi süsteemne ekspositsioon suurenes AUC (*area under the concentration-time curve*, kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala) ja maksimaalse kontsentratsiooni $C_{\max}$ -i alusel mõõdetuna rohkem kui annusega proportsionaalselt. Farmakokineetika mittelineaarsuse põhjuseks on marstatsimabi sihtmärgvahendatud dispositsioon ja kontsentratsioonist olenev mittelineaarne eritumine, mis tekib siis, kui marstatsimab seondub endoteliaalse TFPI-ga.

Marstatsimabi ekspositsioonid hemofiiliaga patsientidel, kellel inhibiitorid esinesid, ja hemofiiliaga patsientidel, kellel inhibiitorid puudusid, kliiniliselt olulisel määral ei erinenud.

Marstatsimabi keskmine akumulatsioonisuhe tasakaalukontsentratsioonil oli ligikaudu 4...5 võrreldes ekspositsiooniga pärast esimese annuse manustamist, millele järgnes annuste 150 mg ja 300 mg subkutaanne manustamine üks kord nädalas. Marstatsimabi tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse eeldatavasti ligikaudu 60 päevaga, st üks kord nädalas manustamisel 8. või 9. subkutaanse annuse manustamise ajal. Hinnanguline keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes $C_{\max,ss}$ (*steady state*), minimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes $C_{\min,ss}$ ja keskmine kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes $C_{\text{avg},ss}$ (*average*) täiskasvanute ja noorukite populatsioonis marstatsimabi 150 mg annuse manustamisel subkutaanselt üks kord nädalas on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Marstatsimabi kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes pärast marstatsimabi 150 mg annuse manustamist subkutaanselt üks kord nädalas (koos küllastusannusega 300 mg subkutaanselt) A- ja B-hemofiiliaga patsientidele, kellel inhibiitorid esinesid või puudusid

Parameeter	Täiskasvanud, inhibiitoriteta	Täiskasvanud, inhibiitoritega	Noorukid, inhibiitoriteta	Noorukid, inhibiitoritega
$C_{\min,ss}$ (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%)
$C_{\text{avg},ss}$ (ng/ml)	16 100 (84,3%)	19 800 (70,3%)	34 800 (68,7%)	41 400 (65,2%)

- Andmed on esitatud aritmeetilise keskmisena (variatsioonikoefitsient, %).
- $C_{\min,ss}$ = minimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes; $C_{\max,ss}$ = maksimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes; $C_{\text{avg},ss}$ = keskmine kontsentratsioon plasmas tasakaalutingimustes

Imendumine

Pärast marstatsimabi mitme annuse subkutaanset manustamist hemofiiliaga patsientidele oli maksimaalse aja $T_{\max}$ -i mediaan vahemikus 23...59 tundi. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimise põhjal oli marstatsimabi biosaadavus pärast subkutaanset manustamist hinnanguliselt ligikaudu 71%. Marstatsimabi biosaadavus olenevalt manustamiskohast (õlavars, reis ja kõht) kliiniliselt oluliselt ei erinenud.

Jaotumine

Hemofiiliaga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on marstatsimabi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 6,0 liitrit. Piiratud ekstravaskulaarne jaotumine viitab sellele, et marstatsimabi jaotumine piirdub intravaskulaarse ruumiga.

Biotransformatsioon

Marstatsimabiga ei ole metabolismi uuringuid tehtud. Nagu ka teiste ravivalkude puhul, mis oma molekulmassi tõttu ei ole glomeerulite kaudu filtreeritavad, eeldatakse, et marstatsimab kataboliseerub proteolüütiliselt ja toimub retseptori vahendatud kliirens. Põhinedes ravimi sihtmärgvahendatud kliirensil, toimub eeldatavasti marstatsimabi/TFPI kompleksi moodustumise kaudu täiendavalt ka marstatsimabi sihtmärgvahendatud kliirens.

Eritumine

Marstatsimabiga ei ole eritumise uuringuid tehtud. Põhinedes molekulmassil, toimub eeldatavasti marstatsimabi kataboolne degradeerumine ja renaalset eritumist eeldatavasti ei toimu. Marstatsimabi eritumine toimub lineaarsete ja mittelineaarsete mehhanismide abil. Pärast mitme subkutaanse annuse manustamist ja põhinedes populatsiooni farmakokineetika (FK) analüüsil, oli marstatsimabi lineaarne kliirens ligikaudu 0,017 l/h. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemuste põhjal eritub 90% marstatsimabist eeldatavasti ligikaudu 1. kuu lõpuks pärast viimase annuse manustamist (50% ravimi eritumise mediaankestus on ligikaudu 7...11 päeva).

Patsientide erirühmad

Kehakaal, vanuserühm, rass ja hemofiilia tüüp

Kuigi kehakaal oli marstatsimabi farmakokineetika kirjeldamisel oluline kovariant, ei ole patsientidel kehakaaluga ≥ 35 kg vaja annust kehakaalupõhiselt muuta. Marstatsimabi ekspositsioonid (AUC, $C_{\max}$ -i ja $C_{\min}$ -i geomeetrilised keskmised tasakaalukontsentratsiooni tingimustes) olid noorukitel 2,6...3,2 korda suuremad kui hemofiiliaga täiskasvanud patsientidel; siiski oleneb ekspositsioonide erinevus enamikul juhtudest kehakaalust. Need FK erinevused ei väljendunud farmakodünaamika järgneva markeri – trombiini maksimaalse aktiivsuse – kliiniliselt olulises erinevuses kahe rühma vahel.

Patsiendipopulatsioonis ei leitud hemofiilia tüübil olevat kliiniliselt olulist mõju marstatsimabi farmakokineetikale.

Pärast kehakaalu järgi kohandamist ei tuvastatud rassi (asiaadid vs. mitteasiaadid) marstatsimabi farmakokineetikat mõjutava kovariandina. Marstatsimabi kehakaalu järgi kohandatud lineaarne kliirens oli asiaatidest osalejatel 26% kiirem kui mitteasiaatidest osalejatel. Seda erinevust ei peeta kliiniliselt oluliseks. Marstatsimabi ekspositsiooni võimalike erinevuste hindamiseks teistel rassidel ja etnilistes rühmades on andmeid ebapiisavalt.

Kliinilistesse uuringutesse marstatsimabiga ei registreeritud piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kindlaks teha, kas nendel erineb ekspositsioon noorematel patsientidel täheldatust.

Neerukahjustus

Renaalset kliirensit ei peeta monoklonaalsete antikehade eritumisel oluliseks, sest need ei ole oma suuruse tõttu glomeerulite kaudu efektiivselt filtreeritavad. Neerukahjustuse toime hindamiseks marstatsimabi FK-le ei ole kliinilisi uuringuid tehtud.

Kõigil A- ja B-hemofiiliaga patsientidel, kelle andmeid kasutati populatsiooni farmakokineetika analüüsimisel, oli normaalne neerufunktsioon ($N = 198$; eGFR (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *estimated glomerular filtration rate*) ≥ 90 ml / min / $1,73$ m²) või kerge neerukahjustus ($N = 25$; eGFR 60...89 ml / min / $1,73$ m²). Kerge neerukahjustus ei avaldanud toimet marstatsimabi farmakokineetikale. Marstatsimabi kasutamise kohta mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

Marstatsimab on monoklonaalne antikeha ja see eritub pigem katabolismi teel kui renaalselt ning neerukahjustusega patsientidel ei ole eeldatavasti vaja annust muuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse toime hindamiseks marstatsimabi FK-le ei ole kliinilisi uuringuid tehtud, sest seda ei peeta monoklonaalsete antikehade puhul üldiselt kliiniliselt oluliseks.

Kliinilistes uuringutes osalenud kõigil A- ja B-hemofiiliaga patsientidel oli normaalne maksafunktsioon ($N = 204$; üldbilirubiinisaldus ja ASAT (aspartaadi aminotransferaas) $\leq$ ULN, (normi ülempiir, *upper limit of normal*)) või kerge maksakahjustus ($N = 20$; üldbilirubiinisaldus $> 1 \times \dots \leq 1,5 \times$ ULN). Kerge maksakahjustus ei avaldanud toimet marstatsimabi farmakokineetikale.

Marstatsimabi kasutamise kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

Marstatsimab on monoklonaalne antikeha ja see eritub pigem katabolismi teel kui metabolismi teel maksas ning maksakahjustusega patsientidel ei ole eeldatavasti vaja annust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, sh ohutusfarmakoloogia tulemusnäitajate ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pärast subkutaanset süstimist rottidele täheldati süstekohas pöörduvat segatüüpi rakkude infiltratsiooni, hemorraagiat ja nekroosi. Uuringuid kartsinogeensuse ja mutageensuse kohta ega toime hindamiseks embrüofetaalse arengule ei ole tehtud.

Fertiilsuse kahjustumine

Marstatsimab ei mõjutanud fertiilsust ega varajast embrüonaalset arengut, kui seda manustati korduvalt isastele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg ja ekspositsioon oli 212 korda suurem kui AUC-ga mõõdetud ekspositsioon kliinilise annuse 300 mg manustamisel subkutaanselt üks kord nädalas.

Ravimite koostoime

Marstatsimabi (50 mg/kg) ja rFVIIa samaaegne manustamine normaalse hemostaasiga rottidele oli talutav kuni rFVIIa annuseni 0,8 mg/kg, kuid rFVIIa suuremat annust (3 mg/kg) seostati ägedate trombite/embolite esinemissageduse või raskusastme suurenemisega kopsudes ja süstekohas. Marstatsimabi (30 mg/kg) ja aPCC (10...100 Ü/kg ööpäevas) samaaegse manustamise tagajärjel normaalse hemostaasiga rottidele suurenesisid trombiini-antitrombiini kompleksi keskmine aktiivsus ja vereliistakute keskmine maht võrreldes aPCC monoterapiaga korral täheldatuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E 433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstel või pen-süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimpreparaadi võib külmkambrist välja võtta ja seda võib ühekordselt maksimaalselt 7 päeva hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 30 °C). Ravimpreparaati ei tohi külmkambrisse tagasi panna. Ravimpreparaat tuleb ära kasutada või hävitada enne toatemperatuuril hoidmise perioodi lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis

Üks karp sisaldab ühte üheannuselist süstlit (I tüüpi klaasist) kolvi punnkorgi (klorobutüülestomeerist) ja roostevabast terasest ning nõelakaitsmega (termoplastelastomeerist) eelkinnitatud nõelaga, mille suurus on 27 G (½ tolli).

Üks süstel sisaldab 1 ml süstelahust.

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 1 üheannuselist pen-süstlit sisaldavas pakendis ja 4 üheannuselist pen-süstlit sisaldavas mitmikpakendis (4 x 1 pakendit).

Pen-süstlis olev süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, sellel on kolvi punnkork (klorobutüülestomeerist) ja roostevabast terasest ning nõelakaitsmega (termoplastelastomeerist) eelkinnitatud nõel, mille suurus on 27 G (½ tolli).

Üks pen-süstel sisaldab 1 ml süstelahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Mitte loksutada.

Mugavamaks süstimiseks tuleb ravimpreparaadil lasta karbis, kaitstuna otsese päikesevalguse eest, 15...30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Hympavzi on selge ja värvitu kuni helekollane lahus. Ravimit ei tohi kasutada, kui see on hägune, tumekollane või sisaldab helbeid või osakesi.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise põhjalikud juhised on pakendi infolehes ja kasutusjuhistes.

Kuna Hympavzi ei sisalda säilitusaineid, tuleb selle kasutamata osa hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis

EU/1/24/1874/001

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/24/1874/002 1 pen-süstel

EU/1/24/1874/003 4 pen-süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 18. november 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Hymapvzi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima patsiendikaardi sisu ja vormingu, sh teabe edastamise kanalid ja levitusviisid.

- Patsiendikaardi eesmärk on teavitada patsiente marstatsimabi ohutust kasutamisest ja marstatsimabiga seostatavatest olulistest riskidest. Patsiendi tervishoiutöötaja teavitamiseks

patsiendi ravist marstatsimabiga ja trombemboolia riskist tuleb patsiendikaarti jagada patsiendi tervishoiutöötajale.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Hymvapzit turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel/hooldajatel, kes eeldatavasti Hymvapzit määravad, kasutavad või teostavad järelevalvet selle manustamise üle, juurdepääs patsiendikaardile ja/või see antakse neile. Tagamaks, et tervishoiutöötajad ja patsiendid saavad aru väljapakutud leevendusmeetmetest, tõlgitakse patsiendikaart kohalikku keelde.

Patsiendikaart

- Teavitab patsiente marstatsimabi ohutust kasutamisest ja marstatsimabiga seostatavatest olulistest riskidest.
- Igal arstivisiidil või arstiabi saamiseks erakorralise meditsiinosakonna külastamisel peab patsient näitama patsiendikaarti arstile või meditsiiniõele.
- Teavitab tervishoiutöötajaid, et patsient saab ravi marstatsimabiga.
- Tuletab patsiendile meelde trombemboolia riski marstatsimabiga ravi ajal.
- Tuletab patsiendile meelde, millal ja kuidas pöörduda arsti poole, kui tekivad trombembooliale viitavad mis tahes sümptomid.
- Tuletab patsiendile meelde, millal ja kuidas teatada trombemboolia olulistest nähtudest ja sümptomitest.
- Sisaldab patsiendile marstatsimabi määranud tervishoiutöötaja ja erakorralise meditsiinilise abi saamiseks vajalikke kontaktandmeid.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis
marstatsimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 150 mg marstatsimabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Dinaatriumedetaat
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80
Sahharoos
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 süstel
1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avamiseks tõstke siit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1874/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hympavzi 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hympavzi 150 mg süstel^{ahus}
marstatsimabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (ÜSIKPAKEND)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis
marstatsimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg marstatsimabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Dinaatriumedetaat
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80
Sahharoos
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 pen-süstel
1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaaneks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avamiseks tõstke siit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1874/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hympavzi 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis
marstatsimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg marstatsimabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Dinaatriumedetaat
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80
Sahharoos
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
Mitmikpakend: 4 (4 x 1 pakendit) 1 ml pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avamiseks tõstke siit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1874/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hympavzi 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP (BLUE BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis
marstatsimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg marstatsimabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Dinaatriumedetaat
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80
Sahharoos
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 pen-süstel
1 ml
Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avamiseks tõstke siit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1874/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hympavzi 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hympavzi 150 mg süstel^{lahus}
marstatsimabum
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis marstatsimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldatavale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hympavzi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hympavzi kasutamist
3. Kuidas Hympavzit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hympavzit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hympavzi ja milleks seda kasutatakse

Hympavzi sisaldab toimeainet marstatsimabi. Marstatsimab on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis on välja töötatud organismis ära tundma spetsiifilist sihtmärki – koefaktori signaaliraja inhibiitorit (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) – ja selle külge kinnituma.

Hympavzi on ravim, millega ennetatakse või vähendatakse veritsusi vähemalt 35 kg kaaluvatel 12 aasta vanustel ja vanematel patsientidel, kellel on:

- A-hemofiilia (VIII faktori kaasasündinud puudulikkus):
 - kellel ei ole tekkinud VIII faktori inhibiitoreid ja kellel on raske haigus (VIII faktori aktiivsus veres alla 1%) või
 - kellel on tekkinud VIII faktori inhibiitorid;
- B-hemofiilia (IX faktori kaasasündinud puudulikkus):
 - kellel ei ole tekkinud IX faktori inhibiitoreid ja kellel on raske haigus (IX faktori aktiivsus veres alla 1%) või
 - kellel on tekkinud IX faktori inhibiitorid.

A-hemofiilia on pärilik veritsushäire, mida põhjustab VIII faktori vaegus. B-hemofiilia on pärilik veritsushäire, mida põhjustab IX faktori vaegus. VIII faktor ja IX faktor on vere hüübimiseks ja iga veritsuse peatamiseks vajalikud valgud. Mõnel hemofiiliaga patsiendil võivad tekkida VIII faktori või IX faktori inhibiitorid (veres olevad antikehad, mis toimivad VIII või IX faktori asendusravimite vastu ja takistavad nende õiget toimimist).

Hympavzi toimeaine marstatsimab tunneb ära vere ülemäärast hüübimist takistava valgu TFPI ja seondub sellega. TFPI-ga seondudes vähendab marstatsimab selle valgu toimet, soodustades trombiini (keha vigastuse või kahjustuse korral verehüübimisel kriitilist rolli omav valk) teket. See aitab hemofiiliaga patsientidel suurendada hüübivust ja peatada veritsusi.

2. Mida on vaja teada enne Hymypavzi kasutamist

Hymypavzit ei tohi kasutada

- Kui olete marstatsimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, kas olete allergiline, pidage enne Hymypavzi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hymypavzi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Enne Hymypavzi kasutamist on väga oluline oma arstiga arutada VIII faktorit ja IX faktorit sisaldavate teiste ravimite või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite (need ravimid aitavad verel hüübida, kuid toimivad teisel viisil kui Hymypavzi) **kasutamist** Hymypavzi kasutamise ajal, **sest ravi VIII faktorit ja IX faktorit sisaldavate ravimite või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega võib olla vaja Hymypavzi saamise ajal muuta.** Inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktorid on näiteks muu hulgas aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraat (*activated prothrombin complex concentrate*, aPCC) ja rekombinantne VIIa faktor (rFVIIa). Võimalik, et peate Hymypavzi kasutamise ajal kasutama VIII faktorit või IX faktorit sisaldavaid teisi ravimeid või inhibiitorist mõõdamineva aktiivsusega hüübimisfaktoreid läbimurdeverejooksu episoodide ehk hoolimata ennetusravist tekkivate veritsuste raviks. Järgige hoolikalt oma tervishoiutöötaja juhiseid selle kohta, millal ja kuidas neid ravimeid Hymypavzi kasutamise ajal kasutada.

Verehüübed ehk trombid (trombemboolia)

Hymypavzi suurendab vere hüübivust ja võib põhjustada veresoontes verehüübeid ehk trombe (nn trombemboolilisi tüsistusi). Trombid võivad olla eluohtlikud. Teatage oma arstile, kui teil on varem olnud trombe või kui teil on trombid tekkeriski suurendav seisund. Need on muu hulgas järgmised:

- kui teil on anamneesis pärgarteri haigus (südamelihast verrega varustavate veresoonte ahenemisest või ummistumisest tingitud südamehaigus);
- kui teil on anamneesis isheemiline haigus (ahenenud või ummistunud veresoontest tingitud veevoolu vähenemine);
- kui teil on anamneesis trombid veenides või arterites;
- kui teil on geneetiline seisund, mis suurendab vere hüübivust (nt V faktori geeni Leideni mutatsioon);
- te olete voodihaige, liikumatu ehk immobiliseeritud või ei ole pikka aega jalul olnud;
- te olete rasvunud (ülekaaluline);
- te suitsetate;
- praegune tõsine nakkus (infektsioon);
- praegune sepsis (veremürgistus);
- praegune trauma või muljumisvigastus;
- praegune vähk;
- teile plaanitakse teha operatsioon.

Lõpetage kohe Hymypavzi kasutamine ja pidage nõu arstiga, kui täheldate trombi mis tahes sümptomeid, sh järgmisi kõrvaltoimeid:

- | | |
|---|-------------------------|
| • turse või valu kätes või jalgades; | • minestustunne; |
| • käte või jalgade punetus või värvimuutus; | • peavalu; |
| • õhupuudus/hingeldus; | • näo tuimus; |
| • valu rinnus või ülaseljas; | • silmavalu või -turse; |
| • südame suur löögisagedus; | • raskused nägemisel. |
| • vere köhimine; | |

Allergilised reaktsioonid

Hympavzit kasutavatel inimestel on täheldatud allergilise reaktsiooni sümptomeid. Kui teil tekivad Hympavzi kasutamise ajal võimaliku raske allergilise reaktsiooni mis tahes nähud, lõpetage kohe Hympavzi kasutamine ja pöörduge arsti poole. Nende nähtude hulka võivad kuuluda:

- lööve, nõgestõbi, üldine sügelus;
- hingamis- või neelamisraskused;
- näo-, huulte, keele või kurgu turse;
- pearinglus.

Lapsed vanuses alla 12 aasta

Hympavzit ei tohi kasutada lastel vanuses alla 1 aasta ja seda ei soovitata kasutada isikutel vanuses alla 12 aasta. Ravimi ohutus ja kasulikkus selles patsiendirühmas ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Hympavzi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal Hympavziga ja vähemalt 1 kuu pärast viimast süstet kasutama mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst kaalub Hympavzi kasutamisest saadavat kasu teile ja tekkivaid riske lootele.

Kui te imetate, pidage arstiga nõu, kas lõpetada imetamine või lõpetada Hympavzi kasutamine. Arst kaalub Hympavzi kasutamisest saadavat kasu teile ja tekkivaid riske imetatavale imikule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hympavzi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Hympavzi sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ml-is. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Hympavzi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-is, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Hympavzit kasutada

Ravi alustatakse hemofiiliaga patsientide ravikogemusega arsti järelevalve all. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Üleminekul ravilt faktoril põhineva või mittepõhineva ravimiga või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga ravile Hympavziga annab tervishoiutöötaja teile juhised, kuidas lõpetada praegune ravi. Kui te ei ole milleski kindel, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

Kui te olete raskelt haige või teile plaanitakse teha suur operatsioon, teatage oma tervishoiutöötajale, et te kasutate Hympavzit.

Arvestuse pidamine

Iga kord, kui te Hympavzit kasutate, märkige üles ravimi nimi ja partii number.

Kuidas Hympavzit manustatakse

- Hympavzit manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt). Seda ei tohi süstida veeni ega lihasesse.

- Mugavamaks süstimiseks võib lasta karbis Hympavzil enne kasutamist ligikaudu 15...30 minutit jooksul toatemperatuurini soojeneda, kaitstuna otsese päikesevalguse eest. Hympavzi soojendamiseks ei tohi kasutada ühtki teist viisi. Näiteks ei tohi seda soojendada kuuma veega ega mikrolaineahjus.

Enne süstli esmakordset kasutamist näitab arst, meditsiiniõde või apteeker teile ja/või teie hooldajale, kuidas Hympavzit süstida. **Kui te süstite Hympavzit ise või kui seda süstib teie hooldaja, peate või peab teie hooldaja tähelepanelikult läbi lugema selle infolehe pöördel olevad üksikasjalikud kasutusjuhised, mida tuleb järgida.**

Kuhu Hympavzit süstida

- Arst või meditsiiniõde näitab teile ja/või teie hooldajale, mis kehapiirkondasse tuleb Hympavzit süstida. Parim koht Hympavzi manustamiseks on kõhupiirkond või reis. Õlavarde tohivad süstet teha ainult hooldaja, arst, meditsiiniõde või apteeker.
- Igal süstekorral valige süstimiseks erinev koht oma kehal.
- Kui täisannuse manustamiseks on vaja teha rohkem kui üks süste, tuleb iga süste teha erinevasse süstekohta.
- Kui te kasutate muid naha alla süstitavaid ravimeid, tuleb need süstida teistesse süstekohtadesse.

Kui palju Hympavzit kasutada

Ravi algab küllastusannuse manustamisega, millele järgneb säilitusannuste süstimine üks kord nädalas.

- Küllastusannus (suurem algannus ravimi sisalduse kiireks suurendamiseks organismis): soovitatav annus on 300 mg.
- Säilitusannus: soovitatav annus on 150 mg.

Ravimit tuleb kasutada üks kord nädalas samal nädalapäeval (mis tahes kellaajal).

Märkige üles Hympavzi süstimise nädalapäev – see aitab teil meeles pidada ravimi süstimist üks kord nädalas.

Olenevalt sellest, kuidas teie organism Hympavzile reageerib, võib arst säilitusannust vajaduse korral suurendada kuni 300 mg-ni üks kord nädalas.

Kasutamine noorukitel

Hympavzit võib kasutada noorukitel vanuses 12 aastat ja vanematel. Nooruk võib ennast ise süstida, kui nooruki arst või meditsiiniõde ja lapsevanem või hooldaja on sellega nõus ja patsienti on õpetatud seda tegema.

Kui te kasutate Hympavzit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud Hympavzit rohkem, kui ette nähtud, teatage sellest kohe oma arstile. Teil võib olla oht kõrvaltoimete, nt trombide, tekkeks ja võite vajada meditsiinilist abi. Kasutage Hympavzit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud; kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te unustate Hympavzit kasutada

- Kui te unustate plaanipärase annuse manustamata, süstige unustatud annus esimesel võimalusel enne järgmise plaanipärase annuse manustamise päeva. Seejärel jätkake ravimi süstimist, nagu on plaanitud. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.
- Kui te unustate süstimata kaks plaanipärast annust järjest (st kui viimase süste tegemisest on möödas rohkem kui 13 päeva), võtke kohe ühendust oma arstiga ja küsige, mida teha.
- Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te lõpetate Hympavzi kasutamise

Ärge lõpetage Hympavzi kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate Hympavzi kasutamise, ei pruugi te enam olla kaitstud veritsuste tekkimise eest.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Hympavzi võib põhjustada löövet (esineb kuni ühel inimesel 10-st), mis võib olla raske. Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil on raske lööve, sest mõned lööbed võivad olla tõsised. Hympavzit ei tohi uuesti kasutada enne, kui olete oma arstiga lööbe suhtes nõu pidanud.

Hympavzi võib põhjustada verehüübeid (trombembooliat) (esineb kuni ühel inimesel 100-st). Lõpetage kohe Hympavzi kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga, kui märkate võimaliku trombi sümptomeid. Trombi (trombemboolia) võimalike sümptomite loend vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Hympavzi kasutamist“.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui märkate ükskõik millist nimetatud kõrvaltoimet.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Reaktsioon (sh sügelus, turse, punetus, valu, verevalum, veritsus, kõvastumine) süste tegemise piirkonnas.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõrge vererõhk;
- sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hympavzit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hympavzi võib külmkapist välja võtta ja seda võib ühekordselt maksimaalselt 7 päeva hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 30 °C). Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi Hympavzit külmkappi tagasi panna. Kui Hympavzi on olnud toatemperatuuril üle 7 päeva, visake see ära, isegi kui selles on kasutamata ravimit.

Mitte loksutada.

Enne kasutamist tuleb Hympavzi külmkapist välja võtta. Mugavamaks süstimiseks võib lasta karbis Hympavzil enne kasutamist ligikaudu 15...30 minutit jooksul toatemperatuurini soojeneda, kaitstuna otsese päikesevalguse eest.

Enne ravimi kasutamist tuleb lahust kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ravimit ei tohi kasutada, kui märkate, et see on hägune, tumekollane või sisaldab helbeid või osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hympavzi sisaldab

- Toimeaine on marstatsimab.
- Teised koostisosad on dinaatriumedetaat, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos, süstevesi (vt lõik 2 „Hympavzi sisaldab polüsorbaat 80“ ja „Hympavzi sisaldab naatriumi“).

Kuidas Hympavzi välja näeb ja pakendi sisu

Hympavzi on selge ja värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik) süstlis.

Üks Hympavzi pakend sisaldab 1 süstlit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHISED

Hympavzi 150 mg süstelahus süstlis

Kasutusjuhised sisaldavad teavet, kuidas Hympavzit süstida.

Lugege need kasutusjuhised tähelepanelikult läbi enne Hympavzi süstli kasutamist ja iga kord, kui ostate välja uue retsepti, sest seal võib olla uut teavet.

Enne Hympavzi esmakordset kasutamist peab arst, meditsiiniõde või apteeker teile või teie hooldajale näitama, kuidas annust õigesti ette valmistada ja süstida. **Ärge ennast ega kedagi teist enne süstige, kui teile on näidatud, kuidas Hympavzit süstida.**

Oluline teave

- Hympavzi süstel on üheannuseline süstel ehk eeltäidetud süstal (edaspidi „süstel“). Hympavzi süstel sisaldab 150 mg Hympavzit süstimiseks naha alla (subkutaanselt).
- Hympavzit **ei tohi** süstida veeni ega lihasesse.
- Hympavzit **ei tohi** loksutada.
- Hympavzi süstimise meespidamiseks võite süstimispäevad kalendrisse ette märkida. Kui teil või teie hooldajal on küsimusi, kuidas Hympavzit õigesti süstida, võtke kohe ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kuidas Hympavzit säilitada

- Kasutamata Hympavzit tuleb hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Hympavzil ei tohi lasta külmuda. Hoidke Hympavzit originaalpakendis, otsese valguse eest kaitstult.
- Vajaduse korral võib Hympavzit hoida originaalpakendis kuni 7 päeva toatemperatuuril kuni 30 °C juures. Hympavzit **ei tohi** kasutada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 7 päeva. Kui Hympavzi on olnud toatemperatuuril üle 7 päeva, visake see ära (hävitage).
- Hympavzit, mille süstlile trükitud kõlblikkusaeg on möödunud, **ei tohi** kasutada.
- **Hoidke Hympavzit ja kõiki teisi ravimeid lastele kättesaamatus kohas.**

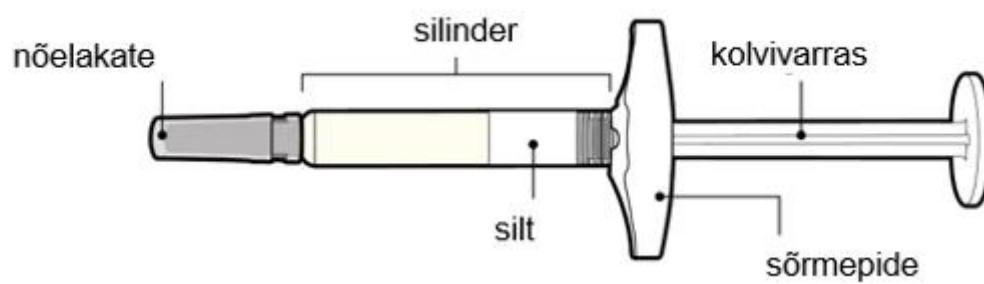
Hympavzi süstimiseks vajalikud tarvikud

Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised tarvikud:

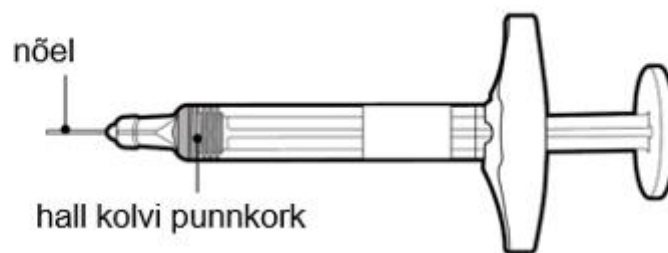
- 1 Hympavzi süstel
- 1 alkoholiga immutatud lapp (ei ole pakendis)
- 1 vatitups või marlipadjake (ei ole pakendis)
- 1 teravate jäätmete mahuti süstla hävitamiseks (ei ole pakendis)

Kahjustuste vältimiseks hoidke Hympavzi süstlit alati silindris.

Hympavzi süstel ENNE kasutamist



Hympavzi süstel PÄRAST kasutamist



Ettevalmistamise etapid

1. toiming. Ettevalmistumine

- **Võtke** süstel pakendist **välja** ja hoidke seda otsese päikesevalguse eest.
- **Kontrollige**, kas karbil ja süstli sildil on nimi Hympavzi.
- **Kontrollige**, et süstlil ei oleks nähtavaid kahjustusi, nagu mõrad või lekked.
- **Peske ja kuivatage** käed.
- **Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete valmis süstima.**
- **Visake** süstel **ära (hävitage)**, kui see on kahjustatud või süstlit sisaldav karp on maha kukkunud.
- Süstlit **ei tohi** kasutada, kui:
 - seda on hoitud otsese valguse käes. Kokkupuude toavalgusega annuse ettevalmistamise ja süstimise ajal on lubatud;
 - see on olnud külmunud või sellel on lastud sulada või see on olnud külmkapist väljas rohkem kui 7 päeva.
- Süstlit **ei tohi** loksutada. Loksutamine võib Hympavzit kahjustada.

Märkus. Mugavamaks süstimiseks laske süstlil karbis, kaitstuna otsese päikesevalguse eest, 15...30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda.

Süstli soojendamiseks **ei tohi** kasutada ühtegi teist meetodit, nt süstli soojendamine mikrolaineahjus või kuuma veega.

2. toiming. Kõlblikkusaja (EXP) kontrollimine



- **Kontrollige** süstli sildile trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

3. toiming. Ravimi kontrollimine

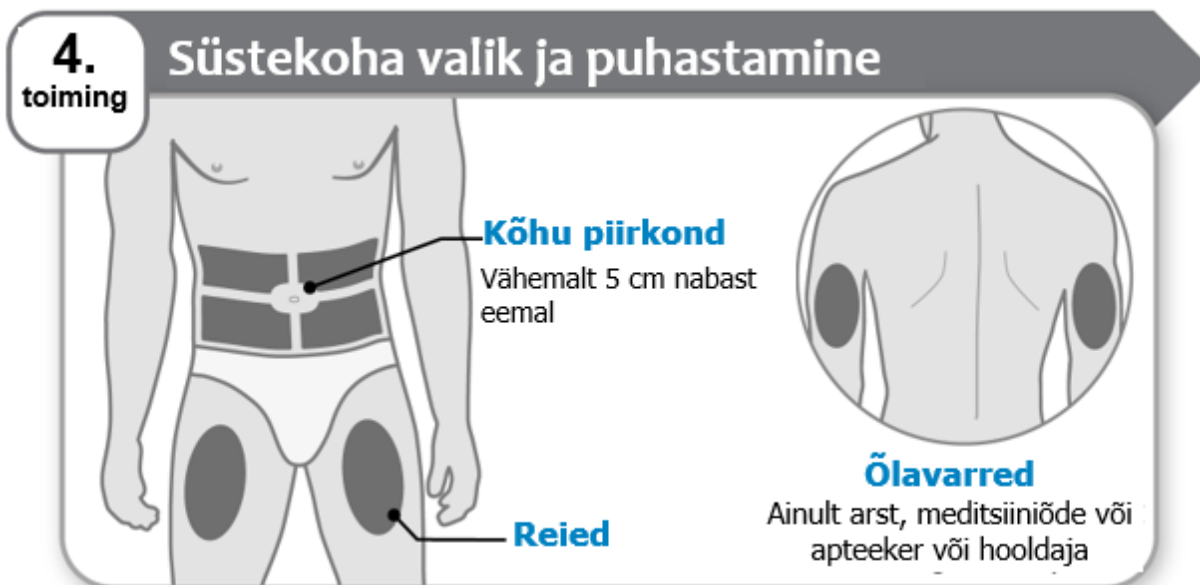


- Kallutage süstlit **ettevaatlikult** ette ja taha.
- **Vaadake** tähelepanelikult süstlis olevat ravimit.
 - Ravim peab olema selge ja värvitu kuni helekollane.
 - Süstlit **ei tohi** kasutada, kui ravim on hägune, tumekollane või sisaldab helbeid või osakesi.

Märkus. Normaalne on näha õhumulle.

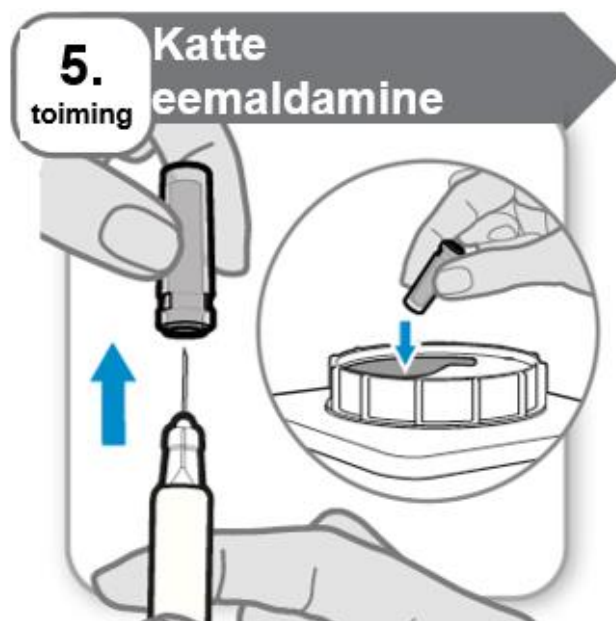
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. toiming. Süstekoha valik ja puhastamine



- Kui arst, meditsiiniõde ega apteeker ei ole soovitanud teisiti, **valige** süstekoht kõhupiirkonnas või reiel. Hõõpavziti võib süstida ka õlavarde, kuid seda tohib teha ainult arst, meditsiiniõde, apteeker või hooldaja. Süstida tuleb vähemalt 5 cm nabast eemale.
- Hõõpavzi igal süstekorral **muutke** süstekohta. Võite kasutada sama kehapiirkonda, kuid valige seal süstimiseks teine koht.
- **Puhastage** süstekoht seebi ja veega või alkoholiga immutatud lapiga, kui see on mugav.
- **Laske** süstekohal kuivada. Puhastatud süstekohta **ei tohi** puudutada ega kuivatada käega lehvitates või peale puhudes.
- Hõõpavziti **ei tohi** süstida piirkondadesse, kus luu on väga lähedal naha all, ega piirkondadesse, kus nahk on verevalumitega, punane, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide ja venitusarmidega piirkondadesse.
- Hõõpavziti **ei tohi** süstida veeni ega lihasesse.
- Hõõpavziti **ei tohi** süstida läbi riiete.

5. toiming. Katte eemaldamine



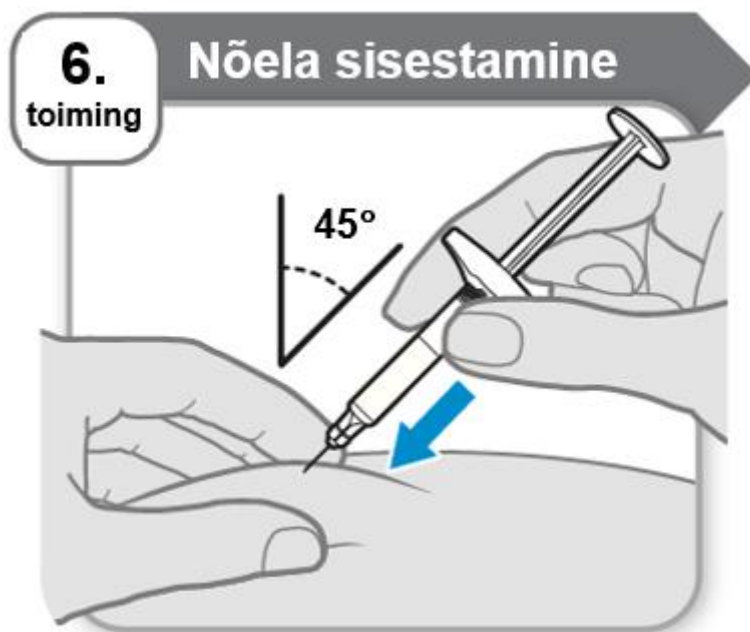
- **Hoidke** süstlit silindrist.
- **Tõmmake** nõelakate ettevaatlikult otse ära.
- **Pange** nõelakate kohe teravate jäätmete mahutisse. Te ei vaja seda enam.
- Nõela **ei tohi** puudutada ega sellel ei tohi lasta kokku puutuda ühegi pinnaga.

Märkus. Normaalne on näha nõela otsas mõnda ravimitilka.

Ettevaatust! Juhusliku nõelatorkevigastuse vältimiseks käsitsege süstlit ettevaatlikult.

Süstimise toimingud

6. toiming. Nõela sisestamine

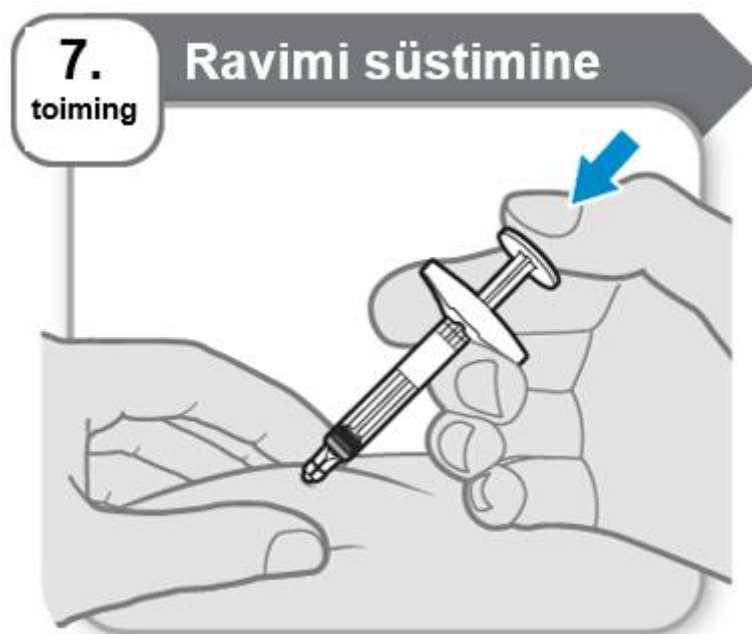


- **Suruge** nahk ettevaatlikult pöidla ja sõrmede vahele, et tekiks tugev pind.
- **Sisestage** nõel 45-kraadise nurga all kogu ulatuses nahka, nagu näidatud.

Hoidke nahka sõrmede vahele surutuna kogu süstimise ajal.

Ettevaatust! Kui te otsustate pärast nõela nahka sisestamist, et soovite süstida mõnda teise kohta, peate selle süstli ära viskama (hävitama) ja võtma Hymvapzi uue süstli.

7. toiming. Ravimi süstimine



- **Lükake** kolvivarras aeglaselt ja ühtlaselt surudes lõpuni alla, kuni silinder on tühi.

Märkus. Pärast kolvivarda lõpuni alla surumist ja enne nõela nahast välja tõmbamist on soovitatav aeglaselt viieni loendada.

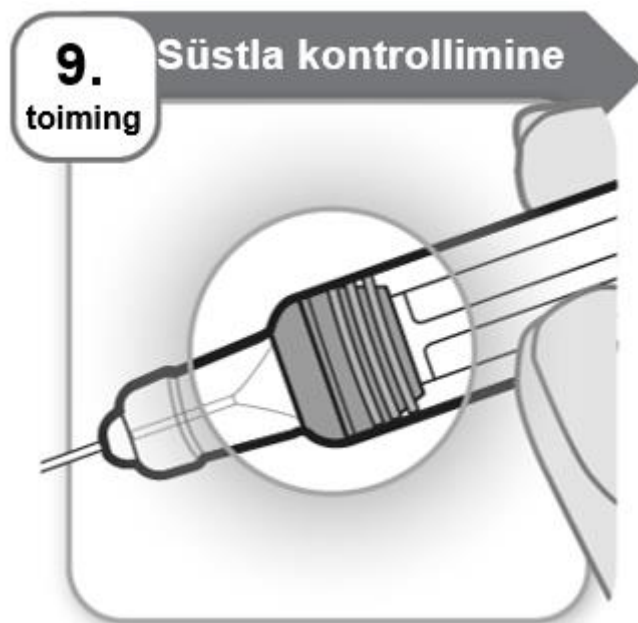
8. toiming. Nõela väljatõmbamine



- **Tõmmake** nõel nahast välja sama nurga all, nagu sisestasite.

Märkus. Kui näete oma nahal väikest ravimitilka, oodake järgmisel süstekorral enne nõela väljatõmbamist veidi kauem.

9. toiming. Süstla kontrollimine



- **Kontrollige** süstalt, kas hall kolvi punnkork on näidatud asendis.

Kui hall kolvi punnkork ei ole näidatud asendis, siis tähendab, et te ei saanud täisannust. Küsige abi oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt.

Nõela ei tohi mitte mingil juhul uuesti sisestada.

Ärge süstige uut annust.

10. toiming. Süstekoha hooldus pärast süstimist



- Kui näete veretilka, **suruge** puhta vatitupsu või marlilapiga ettevaatlikult süstekohale ja hoidke mõni sekund.
- Piirkonda **ei tohi** hõõruda.

Märkus. Kui veritsus ei lõppe, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

11. toiming. Hävitamine



- **Pange** kasutatud süstel teravate jäätmete mahutisse, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teid juhendanud, ja järgides kohalikke tervisekaitse- ja ohutusseadusi.

Nõelale ei tohi mingil juhul korki uuesti peale panna.

- Süstleid **ei tohi** visata olmejäätmete hulka (nendega koos hävitada).

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis marstatsimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldatavale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hympavzi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hympavzi kasutamist
3. Kuidas Hympavzit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hympavzit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hympavzi ja milleks seda kasutatakse

Hympavzi sisaldab toimeainet marstatsimabi. Marstatsimab on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis on välja töötatud organismis ära tundma spetsiifilist sihtmärki – koefaktori signaaliraja inhibiitorit (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) – ja selle külge kinnituma.

Hympavzi on ravim, millega ennetatakse või vähendatakse veritsusi patsientidel vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on:

- A-hemofiilia (VIII faktori kaasasündinud puudulikkus):
 - kellel ei ole tekkinud VIII faktori inhibiitoreid ja kellel on raske haigus (VIII faktori aktiivsus veres alla 1%) või
 - kellel on tekkinud VIII faktori inhibiitorid;
- B-hemofiilia (IX faktori kaasasündinud puudulikkus):
 - kellel ei ole tekkinud IX faktori inhibiitoreid ja kellel on raske haigus (IX faktori aktiivsus veres alla 1%) või
 - kellel on tekkinud IX faktori inhibiitorid.

A-hemofiilia on pärilik veritsushäire, mida põhjustab VIII faktori vaegus. B-hemofiilia on pärilik veritsushäire, mida põhjustab IX faktori vaegus. VIII faktor ja IX faktor on vere hüübimiseks ja iga veritsuse peatamiseks vajalikud valgud. Mõnel hemofiiliaga patsiendil võivad tekkida VIII faktori või IX faktori inhibiitorid (veres olevad antikehad, mis toimivad VIII asendusfaktori või IX faktori ravimite vastu ja takistavad nende õiget toimimist).

Hympavzi toimeaine marstatsimab tunneb ära vere ülemäärast hüübimist takistava valgu TFPI ja seondub sellega. TFPI-ga seondudes vähendab marstatsimab selle valgu toimet, soodustades trombiini (keha vigastuse või kahjustuse korral verehüübimisel kriitilist rolli omav valk) teket. See aitab hemofiiliaga patsientidel suurendada hüübivust ja peatada veritsusi.

2. Mida on vaja teada enne Hymypavzi kasutamist

Hymypavzit ei tohi kasutada

- Kui olete marstatsimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, kas olete allergiline, pidage enne Hymypavzi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hymypavzi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Enne Hymypavzi kasutamist on väga oluline oma arstiga arutada VIII faktorit ja IX faktorit sisaldavate teiste ravimite või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite (need ravimid aitavad verel hüübida, kuid toimivad teisel viisil kui Hymypavzi) **kasutamist** Hymypavzi kasutamise ajal, **sest ravi VIII faktorit ja IX faktorit sisaldavate ravimite või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega võib olla vaja Hymypavzi saamise ajal muuta.** Inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorid on näiteks muu hulgas aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraat (*activated prothrombin complex concentrate*, aPCC) ja rekombinantne VIIa faktor (rFVIIa). Võimalik, et peate Hymypavzi kasutamise ajal kasutama VIII faktorit või IX faktorit sisaldavaid teisi ravimeid või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoreid läbimurdeverejooksude episoodide ehk hoolimata ennetusravist tekkivate veritsuste raviks. Järgige hoolikalt oma tervishoiutöötaja juhiseid selle kohta, millal ja kuidas neid ravimeid Hymypavzi kasutamise ajal kasutada.

Verehüübed ehk trombid (trombemboolia)

Hymypavzi suurendab vere hüübivust ja võib põhjustada veresoontes verehüübeid ehk trombe (nn trombemboolilisi tüsistusi). Trombid võivad olla eluohtlikud. Teatage oma arstile, kui teil on varem olnud trombe või kui teil on trombid tekkeriski suurendav seisund. Need on muu hulgas järgmised:

- kui teil on anamneesis pärgarteri haigus (südamelihast verrega varustavate veresoonte ahenemisest või ummistumisest tingitud südamehaigus);
- kui teil on anamneesis isheemiline haigus (ahenenud või ummistunud veresoontest tingitud veevoolu vähenemine);
- kui teil on anamneesis trombid veenides või arteritest;
- kui teil on geneetiline seisund, mis suurendab vere hüübivust (nt V faktori geeni Leideni mutatsioon);
- te olete voodihaige, liikumatu ehk immobiliseeritud või ei ole pikka aega jalul olnud;
- te olete rasvunud (ülekaaluline);
- te suitsetate;
- praegune tõsine nakkus (infektsioon);
- praegune sepsis (veremürgistus);
- praegune trauma või muljumisvigastus;
- praegune vähk;
- teile plaanitakse teha operatsioon.

Lõpetage kohe Hymypavzi kasutamine ja pidage nõu arstiga, kui täheldate trombi mis tahes sümptomeid, sh järgmisi kõrvaltoimeid:

- | | |
|---|-------------------------|
| • turse või valu kätes või jalgades; | • minestustunne; |
| • käte või jalgade punetus või värvimuutus; | • peavalu; |
| • õhupuudus/hingeldus; | • näo tuimus; |
| • valu rinnus või ülaseljas; | • silmavalu või -turse; |
| • südame suur löögisagedus; | • raskused nägemisel. |
| • vere köhimine; | |

Allergilised reaktsioonid

Hympavzit kasutavatel inimestel on täheldatud allergilise reaktsiooni sümptomeid. Kui teil tekivad Hympavzi kasutamise ajal võimaliku raske allergilise reaktsiooni mis tahes nähud, lõpetage kohe Hympavzi kasutamine ja pöörduge arsti poole. Nende nähtude hulka võivad kuuluda:

- lööve, nõgestöbi, üldine sügelus;
- hingamis- või neelamisraskused;
- näo-, huulte, keele või kurgu turse;
- pearinglus.

Lapsed vanuses alla 12 aasta

Hympavzit ei tohi kasutada lastel vanuses alla 1 aasta ja seda ei soovitata kasutada isikutel vanuses alla 12 aasta. Ravimi ohutus ja kasulikkus selles patsiendirühmas ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Hympavzi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal Hympavziga ja vähemalt 1 kuu pärast viimast süstet kasutama mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst kaalub Hympavzi kasutamisest saadavat kasu teile ja tekkivaid riske lootele.

Kui te imetate, pidage arstiga nõu, kas lõpetada imetamine või lõpetada Hympavzi kasutamine. Arst kaalub Hympavzi kasutamisest saadavat kasu teile ja tekkivaid riske imetatavale imikule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hympavzi ei mõjuta või mõjutab piiratud määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Hympavzi sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ml-is. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Hympavzi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-is, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Hympavzit kasutada

Ravi alustatakse hemofiiliaga patsientide ravikogemusega arsti järelevalve all. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Üleminekul ravilt faktoril põhineva või mittepõhineva ravimiga või inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoriga ravile Hympavziga annab tervishoiutöötaja teile juhised, kuidas lõpetada praegune ravi. Kui te ei ole milleski kindel, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

Kui te olete raskelt haige või teile plaanitakse teha suur operatsioon, teatage oma tervishoiutöötajale, et te kasutate Hympavzit.

Arvestuse pidamine

Iga kord, kui te Hympavzit kasutate, märkige üles ravimi nimi ja partii number.

Kuidas Hympavzit manustatakse

- Hympavzit manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt). Seda ei tohi süstida veeni ega lihasesse.
- Mugavamaks süstimiseks võib lasta karbis Hympavzil enne kasutamist ligikaudu 15...30 minutit jooksul toatemperatuurini soojeneda, kaitstuna otsese päikesevalguse eest. Hympavzi soojendamiseks ei tohi kasutada ühtki teist viisi. Näiteks ei tohi seda soojendada kuuma veega ega mikrolaineahjus.

Enne pen-süstli esmakordset kasutamist näitab arst, meditsiiniõde või apteeker teile ja/või teie hooldajale, kuidas Hympavzit süstida. **Kui te süstite Hympavzit ise või kui seda süstib teie hooldaja, peate või peab teie hooldaja tähelepanelikult läbi lugema selle infolehe pöördel olevad üksikasjalikud kasutusjuhised, mida tuleb järgida.**

Kuhu Hympavzit süstida

- Arst või meditsiiniõde näitab teile ja/või teie hooldajale, mis kehapiirkondasse tuleb Hympavzit süstida. Parim koht Hympavzi manustamiseks on kõhupiirkond või reis. Tuharatesse tohivad süstet teha ainult hooldaja, arst, meditsiiniõde või apteeker.
- Igal süstekorral valige süstimiseks erinev koht oma kehal.
- Kui täisannuse manustamiseks on vaja teha rohkem kui üks süste, tuleb iga süste teha erinevasse süstekohta.
- Kui te kasutate muid naha alla süstitavaid ravimeid, tuleb need süstida teistesse süstekohtadesse.

Kui palju Hympavzit kasutada

Ravi algab küllastusannuse manustamisega, millele järgneb säilitusannuste süstimine üks kord nädalas.

- Küllastusannus (suurem algannus ravimi sisalduse kiireks suurendamiseks organismis): soovitatav annus on 300 mg.
- Säilitusannus: soovitatav annus on 150 mg.

Ravimit tuleb kasutada üks kord nädalas samal nädalapäeval (mis tahes kellaajal).

Märkige üles Hympavzi süstimise nädalapäev – see aitab teil meeles pidada ravimi süstimist üks kord nädalas.

Olenevalt sellest, kuidas teie organism Hympavzile reageerib, võib arst säilitusannust vajaduse korral suurendada kuni 300 mg-ni üks kord nädalas.

Kasutamine noorukitel

Hympavzit võib kasutada noorukitel vanuses 12 aastat ja vanematel. Nooruk võib ennast ise süstida, kui nooruki arst või meditsiiniõde ja lapsevanem või hooldaja on sellega nõus ja patsienti on õpetatud seda tegema.

Kui te kasutate Hympavzit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud Hympavzit rohkem, kui ette nähtud, teatage sellest kohe oma arstile. Teil võib olla oht kõrvaltoimete, nt trombide, tekkeks ja võite vajada meditsiinilist abi. Kasutage Hympavzit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud; kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Hympavzit kasutada

- Kui te unustate plaanipärase annuse manustamata, süstige unustatud annus esimesel võimalusel enne järgmise plaanipärase annuse manustamise päeva. Seejärel jätkake ravimi süstimist, nagu on plaanitud. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.
- Kui te unustate süstimata kaks plaanipärast annust järjest (st kui viimase süste tegemisest on möödas rohkem kui 13 päeva), võtke kohe ühendust oma arstiga ja küsige, mida teha.
- Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate Hympavzi kasutamise

Ärge lõpetage Hympavzi kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate Hympavzi kasutamise, ei pruugi te enam olla kaitstud veritsuste tekkimise eest.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Hympavzi võib põhjustada löövet (esineb kuni ühel inimesel 10-st), mis võib olla raske. Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil on raske lööve, sest mõned lööbed võivad olla tõsised. Hympavzit ei tohi uuesti kasutada enne, kui olete oma arstiga lööbe suhtes nõu pidanud.

Hympavzi võib põhjustada verehüübeid (trombembooliat) (esineb kuni ühel inimesel 100-st). Lõpetage kohe Hympavzi kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga, kui märkate võimaliku trombi sümptomeid. Trombi (trombemboolia) võimalike sümptomite loend vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Hympavzi kasutamist“.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui märkate ükskõik millist nimetatud kõrvaltoimet.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Reaktsioon (sh sügelus, turse, punetus, valu, verevalum, veritsus, kõvastumine) süste tegemise piirkonnas.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõrge vererõhk;
- sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hympavzit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hympavzi võib külmkapist välja võtta ja seda võib ühekordselt maksimaalselt 7 päeva hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 30 °C). Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi Hympavzit

külmkappi tagasi panna. Kui Hympavzi on olnud toatemperatuuril üle 7 päeva, visake see ära, isegi kui selles on kasutamata ravimit.

Mitte loksutada.

Enne kasutamist tuleb Hympavzi külmkapist välja võtta. Mugavamaks süstimiseks võib lasta karbis Hympavzil enne kasutamist ligikaudu 15...30 minutit jooksul toatemperatuurini soojeneda, kaitstuna otsese päikesevalguse eest.

Enne ravimi kasutamist tuleb lahust kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ravimit ei tohi kasutada, kui märkate, et see on hägune, tumekollane või sisaldab helbeid või osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hympavzi sisaldab

- Toimeaine on marstatsimab.
- Teised koostisosad on dinaatriumedetaat, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos, süstevesi (vt lõik 2 „Hympavzi sisaldab polüsorbaat 80“ ja „Hympavzi sisaldab naatriumi“).

Kuidas Hympavzi välja näeb ja pakendi sisu

Hympavzi on selge ja värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis.

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 1 pen-süstlit sisaldavas pakendis ja 4 pen-süstlit sisaldavas mitmikpakendis (4 x 1 pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud**Malta**

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

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

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHISED

Hympavzi 150 mg süstelahus pen-süstlis

Kasutusjuhised sisaldavad teavet, kuidas Hympavzit süstida.

Lugege need kasutusjuhised tähelepanelikult läbi enne Hympavzi pen-süstli kasutamist ja iga kord, kui ostate välja uue retsepti, sest seal võib olla uut teavet.

Enne Hympavzi esmakordset kasutamist peab arst, meditsiiniõde või apteeker teile või teie hooldajale näitama, kuidas annust õigesti ette valmistada ja süstida.

Ärge ennast ega kedagi teist enne süstige, kui teile on näidatud, kuidas Hympavzit süstida.

Oluline teave

- Hympavzi pen-süstel on üheannuseline süstel ehk pastakakujuline eeltäidetud süstal. Hympavzi pen-süstel sisaldab 150 mg Hympavzit süstimiseks naha alla (subkutaanselt).
- Hympavzit **ei tohi** süstida veeni ega lihasesse.
- Hympavzit **ei tohi** loksutada.
- Hympavzi süstimise meespidamiseks võite süstimispäevad kalendrisse ette märkida. Kui teil või teie hooldajal on küsimusi, kuidas Hympavzit õigesti süstida, võtke kohe ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kuidas Hympavzit säilitada

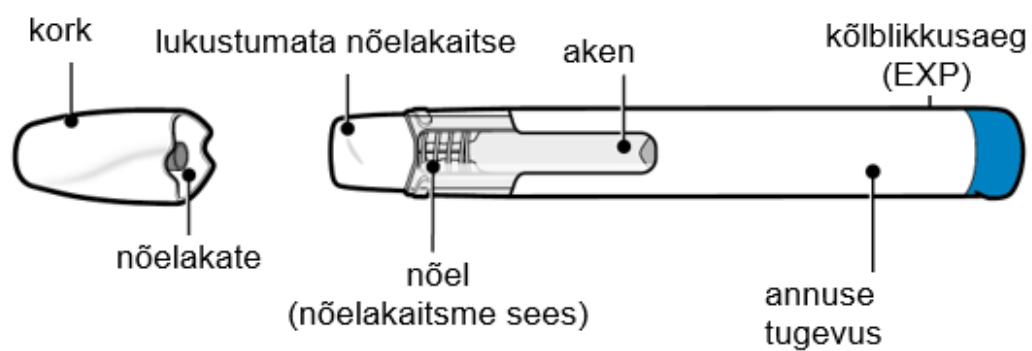
- Kasutamata Hympavzi tuleb hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Hympavzil ei tohi lasta külmuda. Hoidke Hympavzit originaalpakendis, otsese valguse eest kaitstult.
- Vajaduse korral võib Hympavzit hoida originaalpakendis kuni 7 päeva toatemperatuuril kuni 30 °C juures. Hympavzit **ei tohi** kasutada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 7 päeva. Kui Hympavzi on olnud toatemperatuuril üle 7 päeva, visake see ära (hävitage).
- Hympavzit, mille pen-süstlile trükitud kõlblikkusaeg on möödunud, **ei tohi** kasutada.
- **Hoidke Hympavzit ja kõiki teisi ravimeid lastele kättesaamatus kohas.**

Hympavzi süstimiseks vajalikud tarvikud

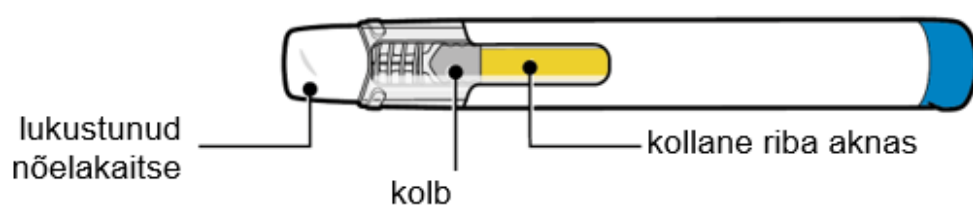
Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised tarvikud:

- 1 Hympavzi pen-süstel
- 1 alkoholiga immutatud lapp (ei ole pakendis)
- 1 vatitups või marlipadjake (ei ole pakendis)
- 1 teravate jäätmete mahuti pen-süstli hävitamiseks (ei ole pakendis)

Hympavzi pen-süstel ENNE kasutamist



Hympavzi pen-süstel PÄRAST kasutamist



Ettevalmistamise etapid

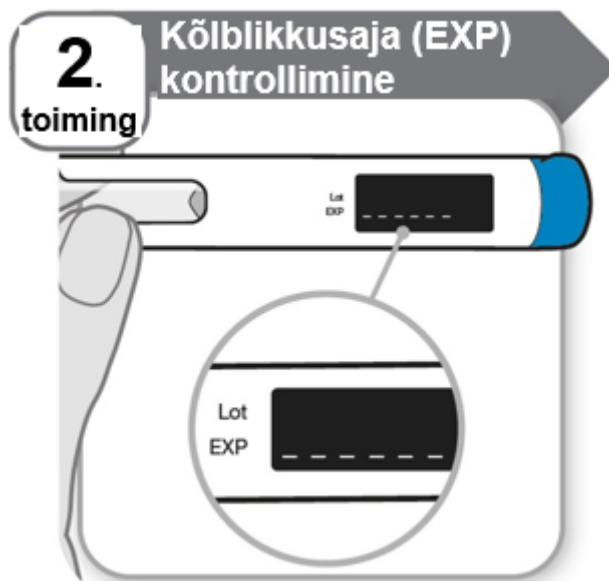
1. toiming. Ettevalmistumine

- **Võtke** pen-süstel pakendist **välja** ja hoidke seda otsese päikesevalguse eest.
- **Kontrollige**, kas karbil ja pen-süstli sildil on nimi Hympavzi.
- **Kontrollige**, et **-pen-süstli** ei oleks nähtavaid kahjustusi, nagu mõrad või lekked.
- **Peske ja kuivatage** käed.
- **Ärge eemaldage korki enne, kui olete valmis süstima.**
- **Visake** pen-süstel **ära (hävitage)**, kui see on kahjustatud või süstlit sisaldav karp on maha kukkunud.
- Pen-süstlit **ei tohi** kasutada, kui:
 - seda on hoitud otsese valguse käes. Kokkupuude toavalgusega annuse ettevalmistamise ja süstimise ajal on lubatud;
 - see on olnud külmunud või sellel on lastud sulada või see on olnud külmkapist väljas rohkem kui 7 päeva.
- Pen-süstlit **ei tohi** loksutada. Loksutamine võib Hympavzit kahjustada.

Märkus. Mugavamaks süstimiseks laske pen-süstlil karbis, kaitstuna otsese päikesevalguse eest, 15...30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda.

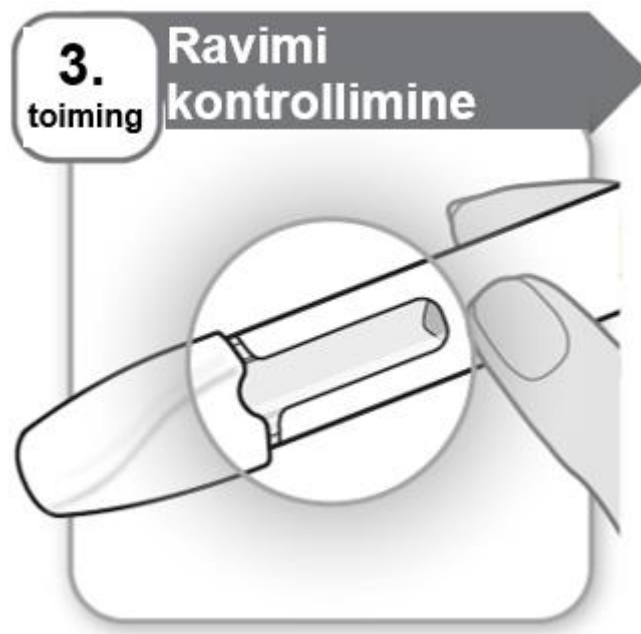
Pen-süstli soojendamiseks **ei tohi** kasutada ühtegi teist meetodit, nt süstli soojendamine mikrolaineahjus või kuuma veega.

2. toiming. Kõlblikkusaja (EXP) kontrollimine



- **Kontrollige** pen-süstli sildile trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

3. toiming. Ravimi kontrollimine

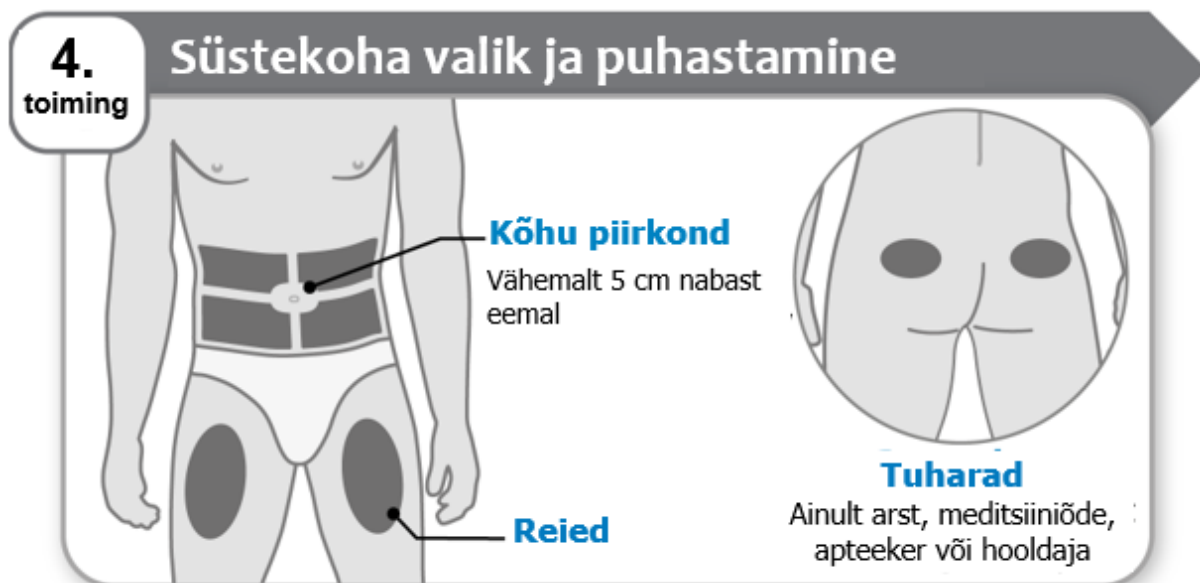


- **Vaadake** läbi pen-süstli akna tähelepanelikult ravimit.
 - Ravim peab olema selge ja värvitu kuni helekollane.
 - Pen-süstlit **ei tohi** kasutada, kui ravim on hägune, tumekollane või sisaldab helbeid või osakesi.

Märkus. Normaalne on näha aknas õhumulle.

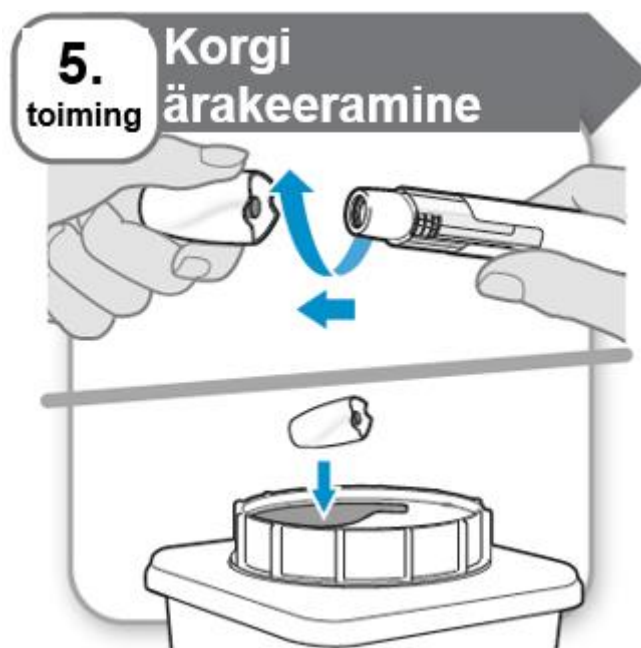
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. toiming. Süstekoha valik ja puhastamine



- Kui arst, meditsiiniõde ega apteeker ei ole soovitanud teisiti, **valige** süstekoht kõhupiirkonnas või reiel. Hympavzit võib süstida ka tuharatesse, kuid seda tohib teha ainult arst, meditsiiniõde, apteeker või hooldaja. Süstida tuleb vähemalt 5 cm nabast eemale.
- Hympavzi igal süstekorral **muutke** süstekohta. Võite kasutada sama kehapiirkonda, kuid valige seal süstimiseks teine koht.
- **Puhastage** süstekoht seebi ja veega või alkoholiga immutatud lapiga, kui see on mugav.
- **Laske** süstekohal kuivada. Puhastatud süstekohta **ei tohi** puudutada ega kuivatada käega lehvitades või peale puhudes.
- Hympavzit **ei tohi** süstida piirkondadesse, kus luu on väga lähedal naha all, ega piirkondadesse, kus nahk on verevalumitega, punane, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide ja venitusarmidega piirkondadesse.
- Hympavzit **ei tohi** süstida veeni ega lihasesse.
- Hympavzit **ei tohi** süstida läbi riiete.

5. etapp. Korgi ärakeeramine



- **Keerake** korki ja **tõmmake** see ära.
- **Pange** kork kohe teravate jäätmete mahutisse. Te ei vaja seda enam.

Märkus.

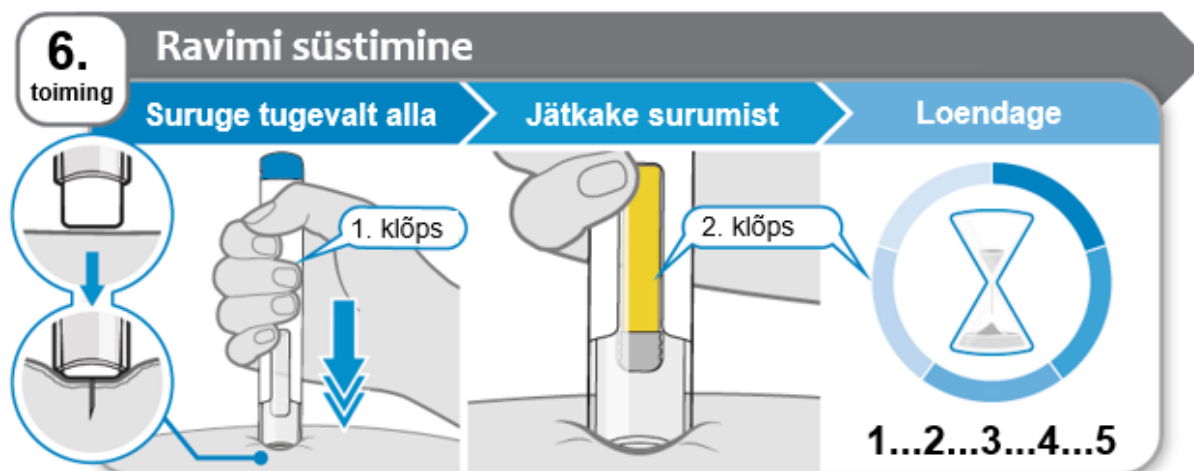
- Normaalne on näha nõela otsas mõnda ravimitilka.
- Nõelakate jääb pärast korgi eemaldamist korgi sisse.

Ettevaatust! Käsitsege pen-süstlit ettevaatlikult, sest selle küljes on nõel.

Kätt **ei tohi** panna ega suruda nõelakaitsmele. Selle tagajärjel võib tekkida nõelatorkevigastus.

Süstimise toimingud

6. toiming. Ravimi süstimine



- **Suruge** pen-süstel **tugevalt** vastu nahka 90-kraadise nurga all ja **jätkake surumist**, kuni süstimine on lõppenud (7. toiming). Süstimise alguses kuulete **esimest klõpsu**.
- **Jätkake** pen-süstli surumist tugevasti vastu nahka seni, kuni kollane riba aknas liigub. **Teist klõpsu** kuulete siis, kui süstimine on **peaaegu** lõppenud.
- Täisannuse saamise tagamiseks **loendage pärast teise klõpsu kuulmist aeglaselt viieni**.

Ärge eemaldage pen-süstlit nahalt enne, kui olete pärast teise klõpsu kuulmist aeglaselt viieni loendanud ja kollane märgistusriba on akna täielikult täitnud.

Märkus. Pen-süstli allasurumisel siseneb nõel nahka. Arst, meditsiiniõde või apteeker võib soovitada süstimise ajal nahka õrnalt kokku suruda.

Märkus. Kui te pen-süstli surumisel vastu nahka klõpsu ei kuule, proovige suruda tugevamini. Kui teil ikka ei õnnestu süstimist alustada, võtke uus Hym pavzi pen-süstel.

Ettevaatust! Kui te otsustate pärast nõela nahka sisestamist, et soovite süstida mõnda teise kohta, peate selle pen-süstli ära viskama (hävitama) ja võtma Hym pavzi uue pen-süstli.

7. toiming. Pen-süstli eemaldamine



- **Eemaldage** pen-süstel nahalt.
 - Kui näete oma nahal väikest ravimitilka, oodake järgmisel süstekorral enne pen-süstli eemaldamist veidi kauem.

Märkus. Pärast pen-süstli nahalt eemaldamist, kattub nõel automaatselt nõelakaitsmega, mis lukustub kohale.

Pen-süstlit ei saa uuesti kasutada.

8. toiming. Akna kontrollimine



- **Kontrollige** akent, et veenduda, et kogu ravim oleks süstitud.

Kui kollane riba ei ole näidatud asendis, siis tähendab, et te ei saanud täisannust. Küsige abi oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt.

Ärge süstige uut annust.

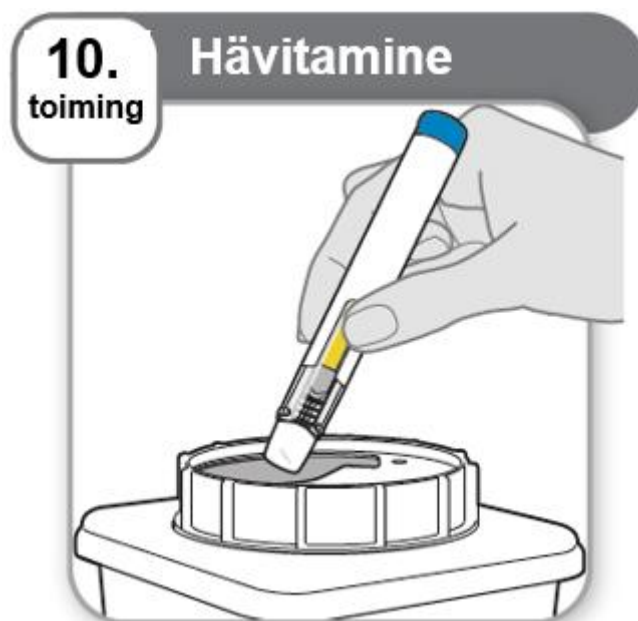
9. toiming. Süstekoha hooldus pärast süstimist



- Kui näete veretilka, **suruge** puhta vatitupsu või marlilapiga ettevaatlikult süstekohale ja hoidke mõni sekund.
- Piirkonda **ei tohi** hõõruda.

Märkus. Kui veritsus ei lõppe, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

10. toiming. Hävitamine



- **Pange** kasutatud pen-süstel teravate jäätmete mahutisse, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teid juhendanud, ja järgides kohalikke tervisekaitse- ja ohutusseadusi.
- Pen-süstleid **ei tohi** visata olmejäätmete hulka (nendega koos hävitada).