

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hympavzi 150 mg solution injectable en seringue préremplie
Hympavzi 150 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hympavzi 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de marstacimab pour 1 mL de solution.

Hympavzi 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de marstacimab pour 1 mL de solution.

Le marstacimab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :

Hympavzi contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution transparente, incolore à jaunâtre, avec un pH de 5,8.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hympavzi est indiqué en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints :

- d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou
- d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. Le traitement doit être instauré en dehors d'un épisode hémorragique.

Posologie

La dose recommandée pour les patients âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg, est une dose de charge initiale de 300 mg par injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 150 mg par injection sous-cutanée une fois par semaine, à n'importe quelle heure de la journée.

Durée du traitement

Hympavzi est destiné à un traitement prophylactique au long cours.

Adaptation de la dose pendant le traitement

Une adaptation de la dose à 300 mg hebdomadaire par injection sous-cutanée peut être envisagée chez les patients pesant au moins 50 kg lorsque le professionnel de santé estime que le contrôle des événements hémorragiques est insuffisant. Ne pas dépasser la dose hebdomadaire maximale de 300 mg.

Conseils pour le traitement des saignements intercurrents

Ne pas utiliser de doses supplémentaires de Hympavzi pour traiter les événements de saignements intercurrents. Pour des conseils sur le traitement en cas de saignements intercurrents, voir rubrique 4.4.

Prise en charge chez les patients présentant une maladie aiguë sévère

Dans les maladies aiguës sévères avec expression accrue du facteur tissulaire, telles qu'infection, sepsis et lésions par écrasement, la potentialisation de la réponse inflammatoire via une inhibition concomitante de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) pourrait présenter un risque d'effets indésirables, en particulier de thrombose (voir rubrique 4.4).

La prise en charge d'une maladie aiguë sévère doit être conforme aux normes de soins locales, et dans cette situation, la poursuite du traitement par Hympavzi doit être mise en balance avec les risques potentiels impliqués. Une surveillance supplémentaire permettant de détecter les effets indésirables et le développement d'une thromboembolie pourra être justifiée chez ces patients lorsque le marstacimab est administré. Il convient d'interrompre temporairement le traitement par Hympavzi en présence de symptômes cliniques, de résultats d'imagerie et/ou de laboratoire cohérents avec des événements thrombotiques. La prise en charge sera fonction des indications cliniques. Le traitement par Hympavzi pourra reprendre une fois que le patient sera rétabli cliniquement, selon le jugement clinique du professionnel de santé (voir la rubrique « Oubli d'une dose » ci-dessous).

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, administrer cette dose dès que possible avant le jour de la dose suivante prévue, puis reprendre le schéma posologique hebdomadaire habituel.

Si plus de 13 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer une dose de charge de 300 mg par injection sous-cutanée, suivie par une reprise des doses de 150 mg par injection sous-cutanée une fois par semaine.

Instauration d'un traitement par Hympavzi

Instauration d'un traitement prophylactique par facteur de remplacement à Hympavzi : avant l'instauration de Hympavzi, les patients doivent arrêter leur traitement par concentrés de facteurs de substitution (concentrés de facteur VIII ou de facteur IX). Les patients peuvent débuter Hympavzi à tout moment après l'arrêt des concentrés de facteurs de substitution.

Instauration de Hympavzi après un traitement non substitutif de l'hémophilie : aucune donnée d'étude clinique n'est disponible pour guider la transition des patients sous traitements non substitutifs à marstacimab. Bien que cela n'ait pas été étudié, une approche possible est de respecter une période d'élimination sans traitement suffisante (au moins 5 demi-vies) avec le médicament précédent selon la demi-vie indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant de débuter le traitement par Hympavzi. Un traitement hémostatique par concentrés de facteurs de substitution pourra être nécessaire pendant le passage d'autres médicaments de l'hémophilie non substitutifs à Hympavzi.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Le marstacimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2). Le marstacimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Hympavzi ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an en raison de problèmes de sécurité possibles. La sécurité et l'efficacité du marstacimab chez les patients pédiatriques âgés de < 12 ans n'ont pas encore été établies. La sécurité et l'efficacité du marstacimab chez les adolescents dont le poids corporel est < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Prise en charge dans un contexte périopératoire

La sécurité et l'efficacité du marstacimab n'ont pas été formellement évaluées dans le contexte chirurgical. Certains patients ont subi des interventions chirurgicales mineures sans interrompre la prophylaxie de Hympavzi au cours des études cliniques.

Pour une chirurgie majeure, il est recommandé d'interrompre Hympavzi de 6 à 12 jours avant et de débiter une prise en charge conformément aux normes de soins locales avec un concentré de facteur de substitution et des mesures visant à gérer le risque de thrombose veineuse, qui peut être élevé dans la période périopératoire. Consulter les informations relatives au produit pour le concentré de facteur de substitution pour connaître les recommandations posologiques chez les patients atteints d'hémophilie devant subir une chirurgie majeure. La reprise du traitement par Hympavzi doit tenir compte de l'état clinique général du patient, notamment la présence de facteurs de risque thromboembolique post-chirurgicaux, l'utilisation d'autres traitements hémostatiques et d'autres médicaments concomitants (voir « Oubli d'une dose » ci-dessus).

Mode d'administration

Hympavzi doit uniquement être administré par voie sous-cutanée.

Hympavzi est destiné à être utilisé sous la direction d'un professionnel de santé. Après une formation adéquate à la technique de l'injection sous-cutanée, les patients ou aidants pourront injecter le médicament si un professionnel de santé estime que c'est approprié.

Avant l'administration sous-cutanée, Hympavzi pourra être retiré du réfrigérateur et laissé à température ambiante, dans sa boîte, pour se réchauffer pendant environ 15 à 30 minutes à l'abri de la lumière directe du soleil (voir les rubriques 6.4 et 6.6). Le médicament ne doit pas être réchauffé à l'aide d'une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.

Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen et la cuisse. D'autres emplacements sont acceptables si nécessaire. L'administration de Hympavzi dans la partie supérieure du bras (seringue préremplie uniquement) et la fesse (stylo prérempli uniquement) doit uniquement être réalisée par un

aidant ou un professionnel de santé. Le médicament ne doit pas être administré dans les régions osseuses, les régions où la peau est contusionnée, rouge, sensible au toucher ou dure, ou les régions où des cicatrices ou des vergetures sont présentes.

Pour la dose de charge de 300 mg, chacune des deux injections de 150 mg de Hympavzi doit être administrée sur deux sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner le site d'injection à chaque injection.

Hypavzi ne doit pas être injecté dans une veine ou un muscle.

Pendant le traitement par Hympavzi, les autres médicaments avec administration sous-cutanée doivent, de préférence, être injectés sur des sites anatomiques différents.

Pour obtenir des instructions complètes sur l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6 et le « Mode d'emploi » fourni à la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Événements thromboemboliques

La suppression de l'inhibition du TFPI peut augmenter le risque de coagulation du patient et contribuer au risque multifactoriel individuel d'événements thromboemboliques d'un patient. Les patients suivants peuvent présenter un risque accru d'événements thromboemboliques avec l'utilisation de ce médicament :

- patients ayant des antécédents de coronaropathie, thrombose veineuse ou artérielle ou maladie ischémique,
- patients présentant actuellement une maladie aiguë sévère avec expression accrue du facteur tissulaire (telle qu'une infection grave, un sepsis, un traumatisme, des lésions par écrasement, un cancer).

Marstacimab n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques antérieurs (voir rubrique 5.1) et l'expérience est limitée chez les patients présentant une maladie aiguë sévère.

L'utilisation d'autres traitements anti-inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (anti-TFPI) a été associée au développement de complications thromboemboliques chez les patients exposés à des agents hémostatiques supplémentaires (c.-à-d., des agents by passants) à proximité immédiate. Aucun cas d'événement thromboembolique n'a été observé chez les patients atteints d'hémophilie qui avaient reçu une prophylaxie par marstacimab dans les études cliniques. Des concentrés de facteur VIII et de facteur IX ont été administrés en toute sécurité pour le traitement de saignements intercurrents chez les patients recevant marstacimab. Si des concentrés de facteur VIII ou de facteur IX sont indiqués chez un patient recevant une prophylaxie de Hympavzi, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace du concentré de facteur VIII ou de facteur IX conformément au RCP.

Il convient de prendre en compte le bénéfice et le risque d'une utilisation de Hympavzi chez les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques ou présentant actuellement une

maladie aiguë sévère. Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes précoces de thrombose, et des mesures prophylactiques contre une thromboembolie doivent être instituées conformément aux recommandations et aux normes de soins actuelles. La prophylaxie par Hympavzi doit être interrompue en cas d'apparition d'éléments diagnostiques cohérents avec une thromboembolie, qu'il convient de traiter conformément aux indications cliniques.

Conseils pour le traitement des saignements intercurrents

Des concentrés de facteur VIII et de facteur IX peuvent être administrés pour le traitement de saignements intercurrents chez les patients recevant Hympavzi. Ne pas utiliser de doses supplémentaires de Hympavzi pour traiter les événements de saignements intercurrents. Les professionnels de santé doivent discuter avec tous les patients et/ou aidants de la dose et du calendrier des facteurs de substitution plasmatiques ou recombinants à utiliser, le cas échéant, pendant qu'ils reçoivent la prophylaxie de Hympavzi, notamment l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible de de facteur de substitution. Se reporter aux informations relatives au facteur de substitution plasmatique ou recombinant utilisé.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions cutanées de rash et de prurit, qui peuvent refléter une hypersensibilité médicamenteuse, se sont produites chez des patients traités par marstacimab (voir rubrique 4.8). Si des patients traités par Hympavzi développent une réaction d'hypersensibilité sévère, leur recommander d'arrêter Hympavzi et de demander un traitement d'urgence immédiat.

Patient ayant un inhibiteur de facteur

Dans une étude clinique en cours sortant du cadre de l'indication approuvée, chez des patients atteints d'hémophilie ayant des inhibiteurs traités par marstacimab, un (2,9 %) patient atteint d'hémophilie B sévère ayant des antécédents de réaction allergique au facteur IX exogène a présenté un rash sévère apparu à environ 9 mois. Le patient a nécessité une cure de corticoïdes oraux pour la résolution du rash et le traitement par marstacimab a été arrêté.

Effets du marstacimab sur les tests de la coagulation

Le traitement par marstacimab ne génère pas de changements cliniquement significatifs des mesures standard de la coagulation, notamment le temps de céphaline activée (TCA) et le temps de prothrombine (TP).

Excipients

Teneur en polysorbate

Ce médicament contient du polysorbate 80. Le polysorbate 80 peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 1 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec le marstacimab n'a été réalisée.

En tant qu'anticorps monoclonal (AcM), le marstacimab devrait être éliminé par des voies cataboliques. Par conséquent, il est peu probable qu'une interaction avec des médicaments concomitants éliminés par des voies non cataboliques ait un effet sur son élimination. Aucun effet indirect d'un médicament biologique tel que le marstacimab sur l'expression des enzymes du cytochrome P450 n'est envisagé.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer recevant Hymravzi doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Hymravzi et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe aucune étude clinique portant sur l'utilisation du marstacimab chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec le marstacimab. On ne sait pas si Hymravzi peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte ou s'il peut modifier la capacité de reproduction. Hymravzi ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus en tenant compte du fait que, pendant la grossesse et après la parturition, le risque de thrombose est accru et que plusieurs complications de la grossesse sont liées à un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Allaitement

On ne sait pas si le marstacimab est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet du marstacimab sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. L'IgG humaine est connue pour être excrétée dans le lait maternel pendant les premiers jours après la l'accouchement et ses concentrations deviennent faibles peu de temps après ; par conséquent, un risque pour le nouveau-né allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Ensuite, le marstacimab peut être utilisé pendant l'allaitement en cas d'indication clinique.

Fertilité

Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la fertilité (voir rubrique 5.3). Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez les humains. Par conséquent, l'effet du marstacimab sur la fertilité de l'homme et de la femme est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Hymravzi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés après le traitement par marstacimab étaient les réactions au site d'injection (RSI) (11,2 %).

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les données de sécurité présentées dans le tableau 1 sont fondées sur les données groupées de l'étude de sécurité et d'efficacité de phase 3 (BASIS) et de son étude d'extension ouverte (OLE) (voir rubrique 5.1). Les données provenant de la période de traitement actif de 12 mois de l'étude pivot de phase 3 reflètent l'exposition de 116 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A ou B sans inhibiteur à marstacimab administré une fois par semaine. Quarante-vingt-dix-sept (83,6 %) patients étaient des adultes (âgés de 18 ans et plus) et 19 (16,4 %) étaient des adolescents (âgés de 12 ans jusqu'à moins de 18 ans). À la date d'extraction des données, un total de 87 patients sur les 116 ayant terminé la période de traitement de 12 mois a ensuite participé à l'étude OLE. La durée médiane de l'exposition était de 518,5 jours (plage de 28 à 847 jours).

Le tableau 1 récapitule les effets indésirables signalés chez les patients ayant reçu une prophylaxie par marstacimab. Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Peu fréquent
	Prurit	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^a	Très fréquent

a. voir « Description de certains effets indésirables ».

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Un total de 11,2 % des patients traités par marstacimab ont fait état de RSI. La majorité des RSI observées dans les études cliniques sur marstacimab étaient transitoires et déclarées comme étant de sévérité légère à modérée. Aucune des occurrences de réaction au site d'injection n'a conduit à une adaptation de la dose ou un arrêt du médicament. Les RSI comprennent : ecchymoses, érythème, hématome, induration, œdème, douleur, prurit et gonflement.

Eruption cutanée

Dans la population sans inhibiteur, 0,9 % des patients ont signalé une éruption cutanée rash sans gravité (grade 1).

Population pédiatrique

La population pédiatrique étudiée était composée d'un total de 19 patients adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans). Le profil de sécurité de marstacimab était globalement cohérent entre les adolescents et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'expérience en matière de surdosage avec le marstacimab est limitée.

Aucun effet indésirable grave n'est survenu chez un petit nombre de patients adultes pesant ≥ 50 kg qui avaient jusqu'à 3 mois d'exposition au marstacimab à la dose de 450 mg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant les études des premières phases. Cependant, il s'agissait d'un petit groupe de participants et l'effet d'une exposition élevée à long terme est inconnu. Recevoir des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une hypercoagulabilité.

Les patients qui reçoivent un surdosage accidentel doivent immédiatement contacter leur professionnel de santé et faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et/ou d'hypercoagulabilité et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

Population pédiatrique

Les doses supérieures à 150 mg par semaine pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant < 50 kg n'ont pas été étudiées. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la population pédiatrique. Les principes décrits ci-dessus s'appliquent à la prise en charge d'un surdosage dans la population pédiatrique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique, autres hémostatiques systémiques, Code ATC : B02BX11

Mécanisme d'action

Le marstacimab est un anticorps IgG1 monoclonal humain dirigé contre le domaine Kunitz 2 (K2) de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), le principal inhibiteur de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation. Dans un premier temps, le TFPI se fixe au site actif du facteur Xa et l'inhibe via son second domaine inhibiteur Kunitz (K2). L'action du marstacimab visant à neutraliser l'activité inhibitrice du TFPI peut servir à améliorer la voie extrinsèque et les défauts de contournement dans la voie de coagulation intrinsèque en augmentant le facteur Xa libre disponible afin d'augmenter la génération de thrombine et de favoriser l'hémostase.

Effets pharmacodynamiques

En cohérence avec son mécanisme anti-TFPI, le marstacimab administré à des patients atteints d'hémophilie provoque une augmentation du TFPI total et des biomarqueurs en aval de la génération de thrombine tels que les fragments 1+2 de la prothrombine, la concentration en thrombine maximale et les D-dimères. Ces modifications ont été réversibles après l'arrêt du traitement. Des augmentations sporadiques ou transitoires des D-dimères et des fragments 1+2 de la prothrombine, supérieures aux valeurs physiologiques, sans problèmes de santé associés, ont été signalées dans l'étude de phase 3.

Efficacité et sécurité cliniques

Études cliniques chez des patients adultes et adolescents atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs du FVIII ou d'hémophilie B sans inhibiteurs du FIX

Patients (âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 35 kg) atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs et d'hémophilie B sans inhibiteurs (étude B7841005)

L'étude pivot de phase 3 était une étude croisée, mono-bras, ouverte, et multicentrique menée chez 116 adultes et adolescents de sexe masculin (âgés de 12 ans et plus et pesant ≥ 35 kg) atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs du FVIII ou d'hémophilie B sévère sans inhibiteurs du FIX ayant précédemment reçu un traitement « à la demande » (N = 33) ou un traitement prophylactique (N = 83) par FVIII ou FIX. Les patients ayant déjà reçu ou recevant actuellement un traitement pour une coronaropathie, une thrombose veineuse ou artérielle ou une maladie ischémique, ou les patients présentant des antécédents de ces maladies ont été exclus de l'étude.

La population de l'étude était caractérisée par un phénotype hémorragique sévère. Les taux moyens de saignements annualisés (TSA) étaient respectivement de 38,00 et 7,85 dans une phase observationnelle de 6 mois pour les cohortes à la demande et en prophylaxie, avant le croisement pour une prophylaxie hebdomadaire de marstacimab. A l'inclusion dans l'étude tous les patients (100%) de la cohorte à la demande avaient une ou plusieurs articulations cibles, et 36 % avaient 3 articulations cibles ou plus. Dans la cohorte prophylaxie de routine, 56,6 % des patients avaient une ou plusieurs articulations cibles, et 15,7 % avaient 3 articulations cibles ou plus à l'inclusion dans l'étude.

Après la phase observationnelle de 6 mois au cours de laquelle les patients ont reçu un traitement substitutif à base de facteurs, soit à la demande soit en prophylaxie de routine, les patients ont reçu une dose de charge initiale de 300 mg de marstacimab, suivie de doses d'entretien de 150 mg de marstacimab, une fois par semaine pendant 12 mois. Une augmentation de la dose à 300 mg de marstacimab une fois par semaine était autorisée après 6 mois pour les patients pesant ≥ 50 kg présentant 2 saignements intercurrents ou plus. Quatorze (12,1 %) des 116 patients ayant reçu marstacimab pendant au moins 6 mois ont eu une augmentation de leur dose d'entretien.

L'âge moyen dans les groupes de traitement était de 32,4 ans (13 min, 66 max) ; 16,4 % des patients étaient âgés de 12 ans à < 18 ans et 83,6 % étaient âgés de ≥ 18 ans ; 100 % étaient de sexe masculin. Dans cette étude, 48,3 % des patients étaient blancs, 50,0 % étaient asiatiques ; 0,9 % étaient noirs ou afro-américains, et pour 0,9 % les informations sur les origines ethniques étaient manquantes ; 10,3 % des patients étaient identifiés comme hispaniques ou latino-américains. Tous les patients étaient sans inhibiteurs (78,4 % hémophilie A, 21,6 % hémophilie B).

L'objectif principal d'efficacité de l'étude était de comparer la prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif avec le traitement à base de facteurs substitutifs en prophylaxie de routine dans la phase observationnelle, mesurée par le TSA traités. Les autres objectifs d'efficacité clés de l'étude comprenaient l'évaluation de la prophylaxie par marstacimab par rapport au traitement à base de facteurs substitutifs en prophylaxie de routine, mesurée par les incidences de saignements spontanés, de saignements articulaires, de saignements des articulations cibles, de saignements totaux, et l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients.

Le tableau 2 présente les résultats d'efficacité de la prophylaxie par marstacimab par rapport au traitement à base de facteurs substitutifs en prophylaxie de routine. La non-infériorité de marstacimab et sa supériorité statistique, mesurées par le TSA traités, ont été démontrées par rapport au traitement à base de facteurs substitutifs en prophylaxie de routine.

Tableau 2. Comparaison du TSA avec la prophylaxie par Hympavzi par rapport à la prophylaxie antérieure de routine à base de facteurs substitutifs chez des patients âgés de ≥ 12 ans sans inhibiteurs du facteur VIII ou du facteur IX

Critères d'évaluation par ordre hiérarchique d'évaluation	Prophylaxie de routine à base de facteurs pendant la PO de 6 mois (N = 83)	Prophylaxie par Hympavzi au cours de la PTA de 12 mois (N = 83)
Saignements traités (critère principal)		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	7,85 (5,09 ; 10,61)	5,08 (3,40 ; 6,77)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-2,77 (-5,37 ; -0,16) Valeur p = 0,0376*	
Participants sans aucun (0) saignement, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Saignements spontanés, traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	5,86 (3,54 ; 8,19)	3,78 (2,25 ; 5,31)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-2,09 (-4,23 ; 0,06) Non-infériorité*	
Saignements articulaires, traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	5,66 (3,33 ; 7,98)	4,13 (2,59 ; 5,67)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-1,53 (-3,70 ; 0,64) Non-infériorité*	

Critères d'évaluation par ordre hiérarchique d'évaluation	Prophylaxie de routine à base de facteurs pendant la PO de 6 mois (N = 83)	Prophylaxie par Hympavzi au cours de la PTA de 12 mois (N = 83)
Total des saignements, traités et non traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	8,84 (5,97 ; 11,72)	5,97 (4,13 ; 7,81)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-2,87 (-5,61 ; -0,12) Non-infériorité*	
Saignements des articulations cibles, traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	3,36 (1,59 ; 5,14)	2,51 (1,25 ; 3,76)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-0,86 (-2,41 ; 0,70) Non-infériorité*	

* Critère rempli (non-infériorité/valeur p en cas de supériorité)

- Le protocole a précisé que le critère de non-infériorité (limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence) était de 2,5 pour les saignements traités, les saignements spontanés et les saignements articulaires ; de 1,2 pour les saignements des articulations cibles ; de 2,9 pour les saignements totaux. Si le critère de non-infériorité était rempli, la supériorité était ensuite testée et établie si l'intervalle de confiance excluait zéro.
- La valeur p est utilisée pour l'analyse de supériorité.
- La moyenne estimée, la différence et les intervalles de confiance (IC) pour le TSA ont été obtenus au moyen d'un modèle de régression binomiale négative.
- Les définitions de saignements ont été adaptées d'après les critères de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
- Saignements traités = saignements traités par FVIII ou FIX.
- Saignements totaux = saignements traités et non traités par FVIII ou FIX.
- TSA = Taux de saignements annualisés ; IC = Intervalle de confiance ; PO = Phase observationnelle ; PTA = Phase de traitement actif ; PR = Prophylaxie de routine.

Analyse intermédiaire de l'étude B7841007

Dans l'étude OLE de l'étude pivot de phase 3, 87 patients ont reçu du marstacimab aux doses établies pendant la participation à l'étude B7841005 (à savoir, 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine) pendant une période supplémentaire maximale de 16 mois (moyenne de 7 mois). Il a été démontré que le marstacimab maintenait l'efficacité à long terme (> 12 mois) sans nouveaux signaux de sécurité identifiés.

Des analyses descriptives ont été réalisées afin d'évaluer la prophylaxie par marstacimab au fil du temps. La moyenne fondée sur le modèle et les autres résultats descriptifs pour le TSA traités sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. TSA avec une prophylaxie par Hympavzi au fil du temps chez des patients âgés de ≥ 12 ans sans inhibiteurs du facteur VIII ou du facteur IX

Critère d'évaluation	Intervalle de temps		
	Les 6 premiers mois de la PTA (N = 116)	Les 6 mois suivants de la PTA (N = 112)	B7841007* (N = 87)
Saignements traités			
TSA moyen (IC à 95 %)	4,95 (3,67 ; 6,68)	3,25 (2,38 ; 4,42)	2,79 (1,90 ; 4,09)
TSA médian (IQR)	2,00 (0,00 ; 5,99)	1,91 (0,00 ; 4,09)	0,00 (0,00 ; 4,10)

* Les patients ont reçu marstacimab pendant une période supplémentaire maximale de 16 mois (moyenne de 7 mois) pendant l'étude B7841007.

- La moyenne estimée et les intervalles de confiance (IC) pour le TSA ont été obtenus au moyen d'un modèle de régression binomiale négative.

- La médiane et l'écart interquartile (IQR), l'écart entre le 25^e percentile et le 75^e percentile, pour le TSA ont été obtenus à partir de résultats descriptifs.
- TSA = Taux de saignements annualisés ; IC = Intervalle de confiance ; IQR = Écart interquartile ; PTA = Phase de traitement actif (B7841005) ; N = nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles pour les analyses à chaque intervalle de temps.

Immunogénicité

Pendant la période de traitement de 12 mois de l'étude pivot de phase 3 B7841005, 23 des 116 (19,8 %) patients traités par marstacimab évaluables pour les anticorps anti médicament (AAM) ont développé des AAM. Les AAM étaient transitoires chez 61 % (14/23) des patients présentant des AAM, et persistants chez 39 % (9/23), ce qui révèle un profil transitoire des AAM chez la majorité des patients. Les titres d'AAM avaient disparu de chez 22 patients sur 23 (95,7 %) à la fin de l'étude. Des anticorps neutralisants (AcN) se sont développés chez 6 des 116 (5,2 %) patients traités par marstacimab et évaluables pour les AcN pendant l'étude. Les AcN ont été transitoires chez tous les patients et il n'y avait plus de trace d'AcN chez aucun patient à la fin de l'étude. Bien que des concentrations moyennes légèrement inférieures de marstacimab (inférieures d'environ 24 % à 32 %) aient été signalées chez les patients présentant des AAM par rapport aux patients n'en présentant pas, les concentrations étaient largement superposées entre ces 2 groupes et, les AAM, y compris les AcN, n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif identifié sur la sécurité ou l'efficacité du marstacimab pendant la durée de traitement de 12 mois. Globalement, le profil de sécurité du marstacimab était similaire entre les patients avec présence d'AAM (y compris AcN) et ceux qui n'en avaient pas.

Dans l'étude OLE de phase 3, un seul des 44 patients évaluables pour les AAM et continuant à recevoir du marstacimab pendant au moins 6 mois a connu une persistance des AAM.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Hymravzi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hémophilie A et de l'hémophilie B congénitales.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du marstacimab a été déterminée à l'aide d'une analyse non compartimentale chez des participants en bonne santé et des patients atteints d'hémophilie A et B, ainsi qu'à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population sur une base de données composée de 213 participants (150 patients atteints d'hémophilie et 63 participants en bonne santé) ayant reçu des doses hebdomadaires de marstacimab, par voie sous-cutanée (de 30 mg à 450 mg) ou intraveineuse (150 et 440 mg).

La pharmacocinétique du marstacimab a été non linéaire avec une exposition systémique au marstacimab, mesurée par l'ASC et la C_{max} , augmentant de façon plus que proportionnelle à la dose. Ce comportement pharmacocinétique non linéaire est provoqué par une élimination du médicament médiée par sa cible (*target-mediated drug disposition*, TMDD), et une élimination non linéaire du marstacimab dépendant de la concentration de marstacimab liée au TFPI endothélial.

Le ratio d'accumulation moyen à l'état d'équilibre pour le marstacimab était d'environ 3 à 4, par rapport à l'exposition à la première dose suivant l'administration sous-cutanée hebdomadaire de 150 mg et 300 mg. Les concentrations de marstacimab à l'état d'équilibre devraient être atteintes en environ 60 jours, à savoir, à la 8^e ou 9^e dose sous-cutanée administrée une fois par semaine. Pour la dose de 150 mg de marstacimab par voie sous-cutanée une fois par semaine, les estimations par population des $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ et $C_{avg,ss}$ moyennes pour les adultes et les adolescents sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Concentrations plasmatiques du marstacimab à l'état d'équilibre après une administration sous-cutanée hebdomadaire de 150 mg (avec une dose de charge de 300 mg par voie sous-cutanée)

Paramètre	Adultes	Adolescents
$C_{\min,ss}$ (ng/mL)	13 700 (90,4 %)	27 300 (53,2 %)
$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	17 900 (77,5 %)	34 700 (48,5 %)
$C_{\text{avg},ss}$ (ng/mL)	16 500 (81,2 %)	32 100 (49,5 %)

- Les données sont présentées sous forme de moyenne arithmétique (%CV).
- $C_{\min,ss}$ = concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre ; $C_{\max,ss}$ = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ; $C_{\text{avg},ss}$ = concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre.

Absorption

Après de multiples administrations sous-cutanées de marstacimab à des patients atteints d'hémophilie, le T_{\max} médian était compris entre 23 et 59 heures. La biodisponibilité du marstacimab après administration sous-cutanée a été estimée à environ 71 % par modélisation pharmacocinétique de la population. Aucune différence pertinente n'a été observée dans la biodisponibilité du marstacimab entre le bras, la cuisse et l'abdomen.

Distribution

Le volume de distribution du marstacimab à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'hémophilie était de 8,6 L d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Cette distribution extravasculaire limitée suggère que le marstacimab reste dans l'espace intravasculaire.

Biotransformation

Aucune étude sur le métabolisme n'a été menée avec le marstacimab. De la même manière que les autres protéines thérapeutiques dont les poids moléculaires sont supérieurs au seuil de filtration glomérulaire, le marstacimab devrait être soumis à un catabolisme protéolytique et une élimination facilitée par les récepteurs. En outre, d'après la TMDD, le marstacimab devrait également être éliminé par clairance médiée par sa cible sous forme de formation d'un complexe marstacimab/TFPI.

Élimination

Aucune étude sur l'excrétion n'a été menée avec le marstacimab. D'après le poids moléculaire, le marstacimab devrait être soumis à une dégradation catabolique et ne devrait pas être éliminé par voie rénale. Le marstacimab est éliminé par des mécanismes linéaires et non linéaires. Après de multiples doses sous-cutanées et d'après une analyse PK de population, l'élimination linéaire du marstacimab était d'environ 0,019 L/h. D'après les estimations, la demi-vie effective moyenne du marstacimab à l'état d'équilibre est d'environ 16 à 18 jours pour les adultes et les adolescents et pour tous les groupes de dose.

Populations particulières

Poids corporel, tranche d'âge, origine ethnique et type d'hémophilie

Bien que le poids ait été une covariable importante pour décrire la pharmacocinétique du marstacimab, aucune modification posologique n'est nécessaire selon le poids chez les patients pesant ≥ 35 kg. La clairance du marstacimab (CL) a été 29 % plus faible chez les adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) que chez les adultes (18 ans et plus). Après une adaptation pour tenir compte du poids, la CL (L/h/kg) chez les adolescents a été estimée être environ 3 % plus faible que chez les adultes, ce qui indique que le poids est responsable de la plupart des différences de CL. Cette différence de la PK ne s'est pas traduite par une différence cliniquement pertinente pour les concentrations du marqueur pharmacodynamique en aval, de thrombine maximale, entre les 2 groupes.

L'impact du type d'hémophilie sur la pharmacocinétique du marstacimab n'a pas été jugé cliniquement pertinent dans la population de patients.

L'origine ethnique (asiatique vs non asiatique) n'a pas été identifiée comme une covariable influant sur la pharmacocinétique du marstacimab. La clairance ajustée selon le poids du marstacimab était supérieure de 32 % chez les patients asiatiques par rapport aux patients non asiatiques. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer les différences possibles de l'exposition du marstacimab dans d'autres origines ou groupes ethniques.

Les études cliniques sur le marstacimab n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'il existe des différences d'exposition par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance rénale

La clairance rénale n'est pas considérée comme importante pour l'élimination des AcM en raison de leur grande taille et de leur filtration inefficace par le glomérule. Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la PK du marstacimab.

Tous les patients atteints d'hémophilie A et B de l'analyse pharmacocinétique de population avaient une fonction rénale normale ($N = 129$; $DFGe \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou une insuffisance rénale légère ($N = 21$; $DFGe$ de 60 à 89 mL/min/1,73 m^2). L'insuffisance rénale légère n'a pas modifié la pharmacocinétique du marstacimab. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du marstacimab chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

Le marstacimab est un anticorps monoclonal éliminé par catabolisme plutôt que par excrétion rénale et une modification de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la PK du marstacimab, dans la mesure où cela n'est généralement pas considéré comme cliniquement pertinent pour les AcM.

Tous les patients atteints d'hémophilie A et B inclus dans les études cliniques avaient une fonction hépatique normale ($N = 135$; bilirubine totale et ASAT \leq LSN) ou une insuffisance hépatique légère ($N = 15$; bilirubine totale $> 1 \times$ à $\leq 1,5 \times$ LSN). L'insuffisance hépatique légère n'a pas modifié la pharmacocinétique du marstacimab. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du marstacimab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Le marstacimab est un anticorps monoclonal éliminé par catabolisme plutôt que par métabolisme hépatique et une modification de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études de toxicologie en administration répétée, notamment les critères de pharmacologie de sécurité et tolérance locale, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une infiltration réversible de diverses cellules, une hémorragie et une nécrose ont été observées aux sites d'injection chez le rat après une injection sous-cutanée. Aucune étude n'a été menée pour évaluer les risques de cancérogénicité, de mutagénicité ou les effets sur le développement de l'embryon et du fœtus.

Altération de la fertilité

Le marstacimab n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce lorsqu'il a été administré en dose répétée chez des rats mâles à des doses atteignant 1 000 mg/kg/dose et une marge d'exposition de $212 \times$ l'exposition de l'ASC à une dose clinique hebdomadaire de 300 mg par voie sous-cutanée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Édétate disodique
L-Histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80 (E 433)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Le médicament peut être sorti de son lieu de stockage réfrigéré et conservé dans l'emballage d'origine pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). Le médicament ne doit pas être remis dans son lieu de stockage réfrigéré. Le médicament doit être utilisé ou éliminé avant la fin de cette période de conservation à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hympavzi 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque boîte contient une seringue préremplie à dose unitaire (verre de type I) avec un bouchon de piston (élastomère chlorobutyle), et une aiguille fixe en acier inoxydable de ½ pouce et 27 G, équipée d'un capuchon d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Chaque seringue préremplie contient 1 mL de solution injectable.

Hympavzi 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque boîte contient un stylo prérempli à dose unitaire.

La seringue à l'intérieur du stylo est en verre de type I avec un bouchon de piston (élastomère chlorobutyle) et une aiguille fixe en acier inoxydable de ½ pouce et 27 G, équipée d'un capuchon d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Chaque stylo prérempli contient 1 mL de solution injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament est exclusivement à usage unique.

Ne pas agiter.

Pour une injection plus confortable, laisser le médicament se réchauffer à température ambiante dans sa boîte à l'abri de la lumière directe du soleil pendant 15 à 30 minutes.

Inspecter visuellement la solution avant utilisation. Hymravzi est une solution transparente et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si le médicament est trouble, jaune foncé, ou s'il contient des flocons ou des particules.

Les instructions complètes pour la préparation et l'administration du médicament sont indiquées dans la notice et le mode d'emploi.

Hymravzi ne contient pas de conservateur ; par conséquent, toute partie non utilisée doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 novembre 2024.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation visant à évaluer la sécurité du marstacimab chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère en utilisant des données réelles dans des registres de l'hémophilie	

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hympavzi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
marstacimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 150 mg de marstacimab par 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Édétate disodique, L-Histidine, Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, Polysorbate 80, Saccharose,
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie
1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Ne pas agiter.
Lire la notice avant utilisation.

Tirer ici pour ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1874/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hympavzi 150 mg solution injectable
marstacimab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hympavzi 150 mg solution injectable en stylo prérempli
marstacimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un stylo prérempli contient 150 mg de marstacimab pour 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Édétate disodique, L-Histidine, Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, Polysorbate 80, Saccharose,
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo prérempli
1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Ne pas agiter.
Lire la notice avant utilisation.

Tirer ici pour ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1874/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hympavzi 150 mg solution injectable
marstacimab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Hympavzi 150 mg solution injectable en seringue préremplie marstacimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit, à vous ou à l'enfant dont vous prenez soin. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hympavzi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hympavzi
3. Comment utiliser Hympavzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hympavzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hympavzi et dans quels cas est-il utilisé

Hympavzi contient la substance active marstacimab. Le marstacimab est un anticorps monoclonal, un type de protéine, conçu pour reconnaître et fixer une cible particulière dans l'organisme, appelée inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

Hympavzi est un médicament utilisé pour prévenir ou réduire les saignements chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg, et atteints :

- d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, lorsque le taux de facteur VIII dans le sang est inférieur à 1 %) et qui n'ont pas développé d'inhibiteurs du facteur VIII, ou
- d'hémophilie B sévère (déficit congénital en facteur IX, lorsque le taux de facteur IX dans le sang est inférieur à 1 %) et qui n'ont pas développé d'inhibiteurs du facteur IX.

L'hémophilie A est un trouble hémorragique héréditaire provoqué par un manque de facteur VIII. L'hémophilie B est un trouble hémorragique héréditaire provoqué par un manque de facteur IX. Le facteur VIII et le facteur IX sont des protéines nécessaires pour que le sang coagule et pour arrêter les saignements. Certains patients atteints d'hémophilie peuvent développer des inhibiteurs du facteur VIII ou du facteur IX (anticorps présents dans le sang qui agissent contre les traitements de substitution par facteur VIII ou par facteur IX et les empêchent de fonctionner correctement).

La substance active de Hympavzi, le marstacimab, reconnaît le TFPI, une protéine qui empêche le sang de trop coaguler, et s'y fixe. En se fixant au TFPI, le marstacimab diminue son efficacité, ce qui favorise la formation de la thrombine (une protéine qui joue un rôle crucial dans la coagulation sanguine en cas de lésion ou d'atteinte de l'organisme). Cela aide à augmenter la coagulation et à arrêter les saignements chez les patients atteints d'hémophilie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hympavzi

N'utilisez jamais Hympavzi

- si vous êtes allergique au marstacimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être allergique, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Hympavzi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Hympavzi.

Avant d'utiliser Hympavzi, il est très important de discuter avec votre médecin de l'utilisation d'autres traitements à base de facteur VIII et de facteur IX (traitements qui aident le sang à coaguler, mais qui fonctionnent différemment de Hympavzi) pendant l'utilisation de Hympavzi. Vous pouvez avoir besoin d'utiliser d'autres traitements à base de facteur VIII ou de facteur IX pour prendre en charge des épisodes de saignements intercurrents pendant l'utilisation de Hympavzi. Suivez scrupuleusement les instructions de votre professionnel de santé concernant le moment et la façon d'utiliser ces traitements à base de facteur VIII ou de facteur IX tout en utilisant Hympavzi.

Caillots sanguins (événements thromboemboliques)

Hympavzi augmente la facilité avec laquelle votre sang coagule. Des médicaments similaires à Hympavzi sont connus pour avoir causé des caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (ce que l'on appelle des événements thromboemboliques). Les caillots sanguins peuvent mettre votre vie en danger. Informez votre médecin si vous avez des antécédents de caillots sanguins ou si vous souffrez d'une maladie qui augmente votre risque de caillots sanguins, notamment si vous avez :

- des antécédents de maladie coronarienne (maladie cardiaque provoquée par le rétrécissement ou le blocage de vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- des antécédents de maladie ischémique (circulation sanguine réduite due au rétrécissement ou au blocage de vaisseaux sanguins)
- des antécédents de caillots sanguins dans les veines ou les artères
- actuellement des infections graves
- actuellement une septicémie (infection du sang)
- actuellement un traumatisme ou des lésions par écrasement
- actuellement un cancer

Arrêtez d'utiliser Hympavzi et parlez à un médecin immédiatement si vous remarquez des symptômes d'un possible caillot sanguin, notamment les effets indésirables suivants :

- gonflement ou douleurs dans les bras ou les jambes
- rougeur ou coloration anormale dans les bras ou les jambes
- essoufflement
- douleur dans la poitrine ou le haut du dos
- fréquence cardiaque rapide
- toux avec production de sang
- sensation de faiblesse
- maux de tête
- engourdissement du visage
- douleur ou gonflement oculaire
- difficulté à voir

Réactions allergiques

Des symptômes de réaction allergique ont été observés chez des personnes utilisant Hympavzi. Arrêtez d'utiliser Hympavzi et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes d'une possible réaction allergique sévère, notamment les suivants :

- éruption cutanée, urticaire, démangeaisons généralisées
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- difficulté à respirer ou à avaler
- étourdissements

Enfants âgés de moins de 12 ans

Hypavzi ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 1 an et n'est pas conseillé chez les personnes âgées de moins de 12 ans. La sécurité et les bénéfices de ce médicament ne sont pas encore connus dans cette population.

Autres médicaments et Hypavzi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, contraception et allaitement

Si vous êtes capable de devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Hypavzi et pendant au moins 1 mois après la dernière injection.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin estimera le bénéfice possible de votre utilisation de Hypavzi par rapport au risque pour votre bébé à naître.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin pour savoir si vous devez arrêter d'allaiter ou arrêter d'utiliser Hypavzi. Votre médecin estimera le bénéfice possible de votre utilisation de Hypavzi par rapport aux bénéfices de l'allaitement pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hypavzi n'a aucun effet ou un effet limité sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Hypavzi contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

Hypavzi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 1 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Hypavzi

Votre traitement débutera sous la supervision d'un médecin qualifié pour les soins des patients atteints d'hémophilie. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre professionnel de santé vous donnera des instructions pour arrêter votre traitement actuel lors de votre passage de médicaments à base de facteurs de substitution par facteurs VIII ou IX ou autres traitements non substitutifs (sans facteurs de la coagulation) à Hypavzi. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des doutes sur ce que vous devez faire.

Si vous êtes gravement malade ou avez besoin de subir une chirurgie majeure, indiquez à votre professionnel de santé que vous utilisez Hypavzi.

Tenue d'un registre

Enregistrez le nom et le numéro de lot du médicament chaque fois que vous utilisez Hypavzi.

Comment est administré Hympavzi

- Hympavzi est administré sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.
- Pour une injection plus confortable, il est possible de laisser Hympavzi se réchauffer à température ambiante dans l'emballage à l'abri de la lumière directe du soleil pendant environ 15 à 30 minutes avant l'utilisation. Hympavzi ne doit pas être réchauffé d'une autre manière. Par exemple, ne le réchauffez pas dans de l'eau chaude ou un micro-ondes.

Avant que vous n'utilisiez la seringue pour la première fois, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera, à vous et/ou votre aidant, comment injecter Hympavzi. **Si vous vous injectez Hympavzi vous-même ou si votre aidant vous l'injecte, vous ou votre aidant devez lire attentivement et suivre le mode d'emploi détaillé fourni au verso de cette notice.**

Où injecter Hympavzi

- Votre médecin ou infirmier/ère vous montrera, à vous ou votre aidant, dans quelles zones du corps vous pouvez injecter Hympavzi. Le meilleur emplacement pour administrer Hympavzi est la région du ventre (abdomen) ou la cuisse. Les injections dans la partie supérieure du bras ne doivent être effectuées que par un aidant, un médecin ou un(e) infirmier/ère.
- Changez le site d'injection sur votre corps à chaque fois qu'une injection est administrée.
- Si plus d'une injection est nécessaire pour délivrer une dose complète, chaque injection doit être administrée à un site d'injection différent.
- Si vous utilisez d'autres médicaments qui doivent être injectés sous la peau, ces injections doivent être administrées sur un site d'injection différent.

Quelle quantité de Hympavzi utiliser

Votre traitement débutera avec une dose de charge, qui sera ensuite suivie d'une dose d'entretien administrée toutes les semaines :

- Dose de charge (une dose initiale plus élevée afin d'augmenter rapidement les concentrations dans l'organisme) : la dose recommandée est de 300 mg.
- Dose d'entretien : la dose recommandée est de 150 mg.

Vous devez utiliser ce médicament une fois par semaine (à n'importe quelle heure de la journée), le même jour chaque semaine.

Vous devez noter le jour de la semaine où vous utilisez Hympavzi pour vous aider à vous rappeler d'injecter ce médicament une fois par semaine.

En fonction de la façon dont vous répondez à Hympavzi, votre médecin pourra modifier votre dose d'entretien selon les besoins, jusqu'à un maximum de 300 mg par semaine.

Utilisation chez les adolescents

Hympavzi peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. Un adolescent peut s'auto-injecter le médicament, à condition que son médecin ou infirmier/ère et son parent ou aidant soient d'accord et que le patient soit entraîné à le faire.

Si vous avez utilisé plus de Hympavzi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Hympavzi que vous n'êtes censé(e) le faire, informez-en immédiatement votre médecin. Il est possible que vous risquiez de développer des effets indésirables, tels que des caillots sanguins, et que vous deviez consulter un médecin. Utilisez toujours Hympavzi exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, et vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous oubliez d'utiliser Hympavzi

- Si vous avez oublié de prendre la dose prévue, injectez la dose oubliée dès que possible avant le jour de la prochaine dose prévue. Continuez ensuite à injecter le médicament comme prévu. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

- Si vous oubliez deux doses d'affilée (c'est-à-dire, si plus de 13 jours se sont écoulés depuis votre dernière injection), contactez votre médecin dès que possible et demandez-lui ce que vous devez faire.
- Si vous n'êtes pas sûr(e) de ce que vous devez faire, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser Hympavzi

N'arrêtez pas d'utiliser Hympavzi sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser Hympavzi, il est possible que vous ne soyez plus protégé(e) contre les saignements.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Hympavzi peut provoquer une éruption cutanée (observée chez 1 personne sur 100 au maximum), qui peut être sévère. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée sévère, certaines éruptions cutanées pouvant être graves. N'utilisez plus Hympavzi jusqu'à ce que vous ayez parlé avec votre médecin de votre éruption cutanée.

Arrêtez d'utiliser Hympavzi et contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez des signes ou symptômes d'un possible caillot sanguin. Reportez-vous à la section 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hympavzi » pour consulter la liste des symptômes possibles d'un caillot sanguin (événement thromboembolique).

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquent (pouvant concerner plus de 1 personne sur 10)

- une réaction dans la région où l'injection est administrée (notamment démangeaisons, gonflement, rougeur, douleur, bleu ou durcissement) ;

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- tension artérielle élevée
- démangeaisons (prurit).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hympavzi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Hympavzi peut être retiré du réfrigérateur et conservé dans son emballage d'origine pendant une période maximale de 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). Ne pas remettre Hympavzi au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante. Si Hympavzi est resté à température ambiante pendant plus de 7 jours, jetez-le, même s'il contient du médicament inutilisé.

Ne pas agiter.

Retirez Hympavzi du réfrigérateur avant utilisation. Pour une injection plus confortable, il est possible de laisser Hympavzi se réchauffer à température ambiante dans l'emballage pendant environ 15 à 30 minutes à l'abri de la lumière directe du soleil avant l'utilisation.

Avant d'utiliser ce médicament, vérifiez que la solution ne contient pas de particules ou de coloration anormale. Ne pas utiliser si vous remarquez que le médicament est trouble, jaune foncé, ou s'il contient des flocons ou des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hympavzi

- La substance active est le marstacimab.
- Les autres composants sont : édétate disodique, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 (E 433), saccharose, eau pour préparations injectables (voir section 2 « Hympavzi contient du polysorbate 80 » et « Hympavzi contient du sodium »).

Comment se présente Hympavzi et contenu de l'emballage extérieur

Hympavzi est une solution injectable (injection) transparente et incolore à jaune clair dans une seringue préremplie.

Chaque boîte de Hympavzi contient 1 seringue préremplie.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

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
farmaceutvske 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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

MODE D'EMPLOI

Hympavzi 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Ce « mode d'emploi » contient des informations sur la façon d'injecter Hympavzi.

Lisez attentivement ce « mode d'emploi » avant d'utiliser la seringue préremplie de Hympavzi et à chaque renouvellement d'ordonnance, car il peut contenir de nouvelles informations.

Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien devra vous montrer, à vous ou votre aidant, comment préparer et injecter correctement une dose de Hympavzi avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois.

Ne vous injectez pas vous-même ou ne laissez pas une autre personne vous injecter Hympavzi avant qu'on ne vous ait montré comment le faire.

Informations importantes

- Chaque seringue préremplie de Hympavzi est une seringue préremplie à dose unitaire (appelée « seringue » dans ce « mode d'emploi »). La seringue préremplie de Hympavzi contient 150 mg de Hympavzi à injecter sous la peau (par voie sous-cutanée).
- **Ne pas** injecter Hympavzi dans une veine ou un muscle.
- **Ne pas** agiter Hympavzi.
- Pour vous aider à vous rappeler quand injecter Hympavzi, vous pouvez marquer votre calendrier à l'avance. Pour toute question que vous ou votre aidant pourriez avoir sur la bonne façon d'injecter Hympavzi, appelez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Comment conserver Hympavzi

- Conserver Hympavzi non utilisé dans le réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler Hympavzi. Conserver Hympavzi dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière directe.
- Le cas échéant, Hympavzi peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante ne dépassant pas 30 °C pendant 7 jours maximum. **Ne pas** utiliser Hympavzi s'il est resté hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours. Jetez (éliminez) toute quantité de Hympavzi qui est restée à température ambiante pendant plus de 7 jours.
- **Ne pas** utiliser après la date de péremption imprimée sur la seringue préremplie de Hympavzi.
- **Tenir Hympavzi et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

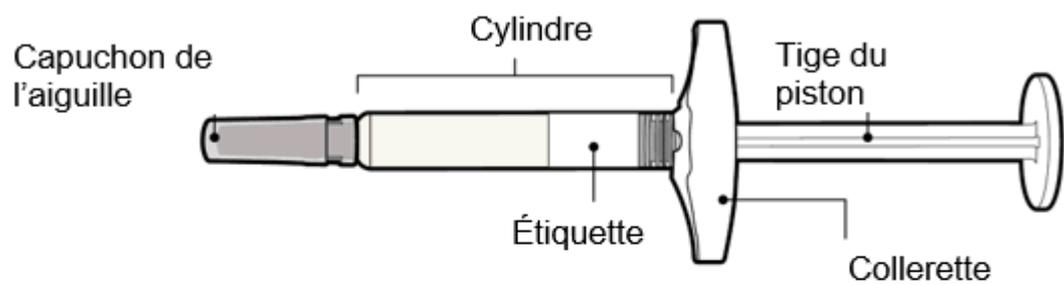
Matériels nécessaires pour l'injection de Hympavzi

Rassemblez le matériel suivant sur une surface propre et plane :

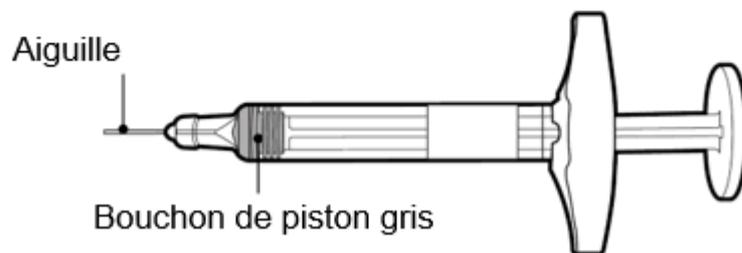
- 1 seringue préremplie de Hympavzi ;
- 1 tampon imbibé d'alcool (non inclus) ;
- 1 boule de coton ou tampon de gaze (non inclus) ;
- 1 récipient pour objets pointus et tranchants pour la mise au rebut de la seringue (non inclus).

Tenez toujours la seringue préremplie de Hympavzi par le cylindre afin de prévenir tout dommage.

Seringue préremplie de HYMPAVZI AVANT utilisation :



Seringue préremplie de HYMPAVZI APRÈS utilisation :



Étapes de préparation

Étape 1 – Préparation de l'injection

- **Retirez** la seringue de son emballage et conservez-la à l'abri de la lumière directe du soleil.
- **Assurez-vous** que le nom Hympavzi apparaît sur l'emballage et l'étiquette de la seringue.
- **Vérifiez la seringue** afin de déceler d'éventuels dommages visibles tels que des fissures ou des fuites.
- **Lavez-vous** les mains et séchez-les.
- **Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt(e) à procéder à l'injection.**
- **Jetez (éliminez)** la seringue si elle est endommagée ou si la seringue ou la boîte contenant la seringue est tombée.
- **N'utilisez pas** votre seringue si :
 - elle a été conservée à la lumière directe. Une exposition à la lumière de la pièce pendant la préparation de la dose et l'injection est acceptable.
 - elle a été congelée ou décongelée ou elle est restée hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
- **N'agitez pas** la seringue. Les secousses peuvent endommager Hympavzi.

Remarque : pour une injection plus confortable, laissez la seringue se réchauffer à température ambiante dans son emballage pendant 15 à 30 minutes à l'abri de la lumière directe du soleil.

N'utilisez aucune autre méthode pour réchauffer la seringue, telle que réchauffer la seringue au micro-ondes ou dans de l'eau chaude.

Étape 2 – Vérification de la date (EXP)



- **Vérifiez** la date de péremption (EXP) imprimée sur l'étiquette de la seringue.
- N'utilisez **pas** la seringue si la date de péremption est dépassée.

Étape 3 – Inspection du médicament

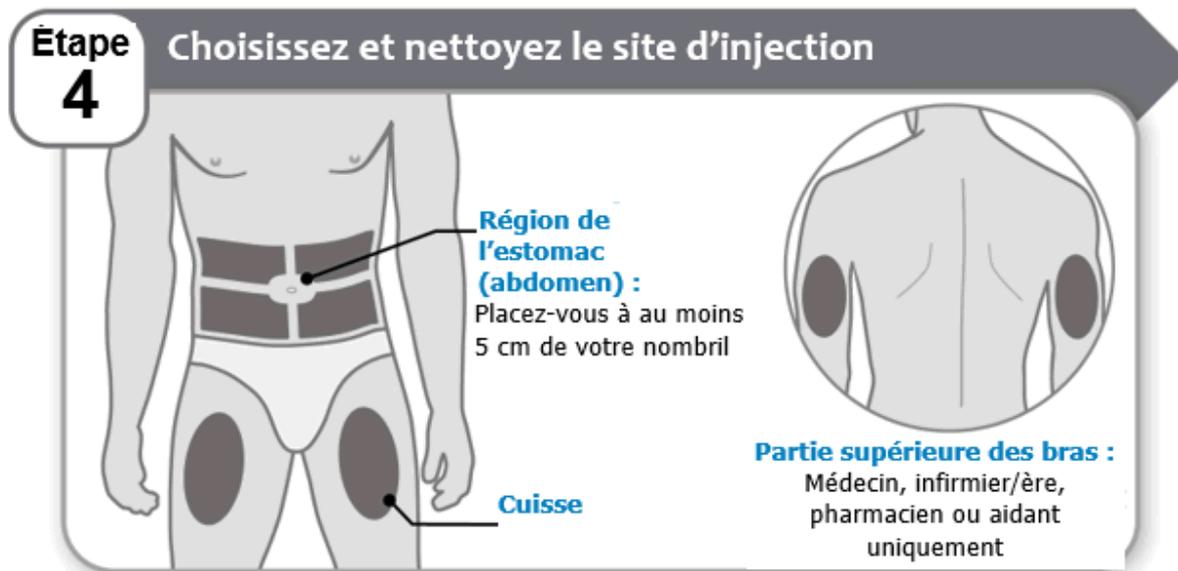


- **Inclinez** lentement la seringue d'avant en arrière.
- **Regardez** attentivement le médicament dans la seringue.
 - Le médicament doit être transparent et incolore à jaune clair.
 - **N'utilisez pas** la seringue si le médicament est trouble, jaune foncé ou s'il contient des flocons ou des particules.

Remarque : il est normal de voir des bulles d'air.

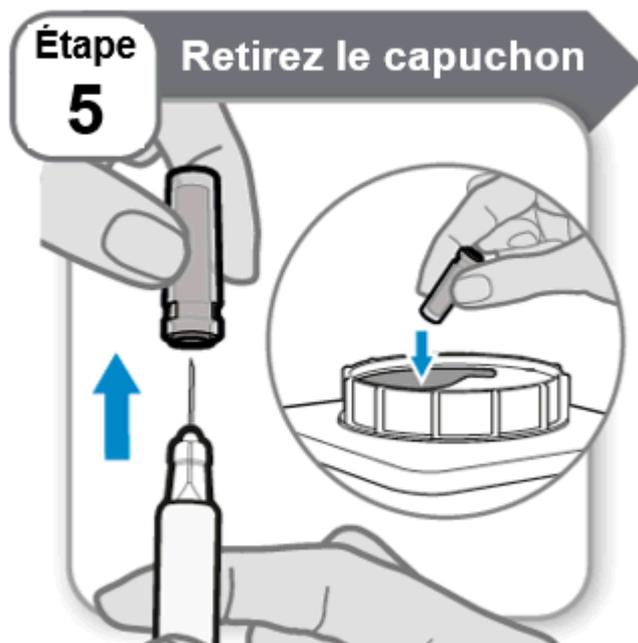
Si vous avez des questions sur le médicament, contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Étape 4 – Choix et nettoyage du site d'injection



- **Choisissez** un site d'injection sur la région de l'abdomen ou sur la cuisse, à moins qu'un site différent n'ait été suggéré par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Hymfavzi peut également être injecté dans la partie supérieure de vos bras, uniquement par un médecin, un(e) infirmier/ère, un pharmacien ou un aidant. Placez-vous à au moins 5 cm de votre nombril.
- **Changez** le site d'injection chaque fois que vous vous administrez une injection de Hymfavzi. Vous pouvez utiliser la même région de votre corps, mais assurez-vous de choisir un site d'injection différent dans cette région.
- **Nettoyez** le site d'injection avec du savon et de l'eau ou un tampon imbibé d'alcool si c'est plus pratique.
- **Laissez sécher** le site. **Ne pas** toucher ou éventer le site d'injection nettoyé ni souffler dessus.
- **N'injectez pas** Hymfavzi dans les zones osseuses ou les zones où votre peau présente des bleus, ou est rouge, douloureuse (sensible) ou dure. Évitez les injections dans les zones présentant des cicatrices ou des vergetures.
- **Ne pas** injecter Hymfavzi dans une veine ou un muscle.
- **Ne pas** injecter Hymfavzi à travers vos vêtements.

Étape 5 – Retrait du capuchon



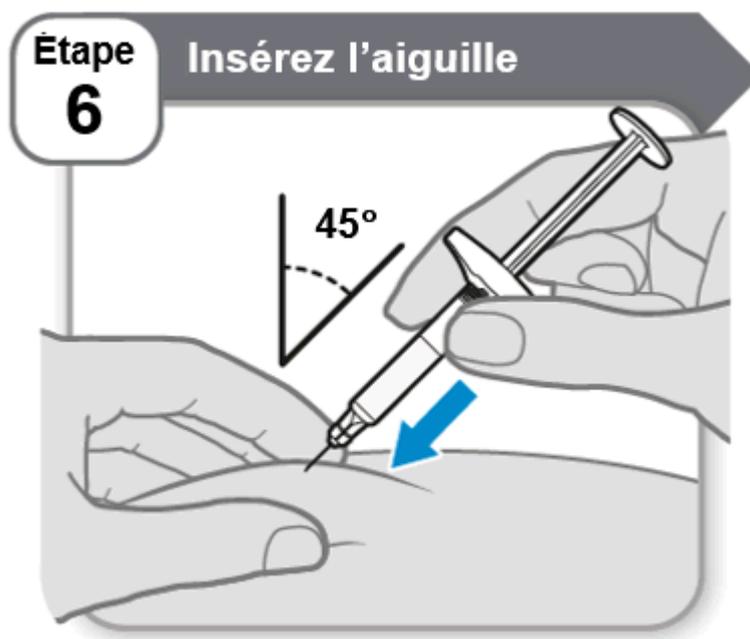
- **Tenez** la seringue par le cylindre.
- **Retirez** bien droit et avec précaution le capuchon de l'aiguille.
- **Placez** immédiatement le capuchon de l'aiguille dans un récipient pour objets pointus et tranchants. Vous n'en aurez plus besoin.
- **Ne pas** toucher l'aiguille ou la mettre en contact avec une surface.

Remarque : il est normal de voir quelques gouttes de médicament à l'extrémité de l'aiguille.

Attention : tenir la seringue avec précaution pour éviter une blessure accidentelle avec l'aiguille.

Étapes de l'injection

Étape 6 – Insertion de l'aiguille

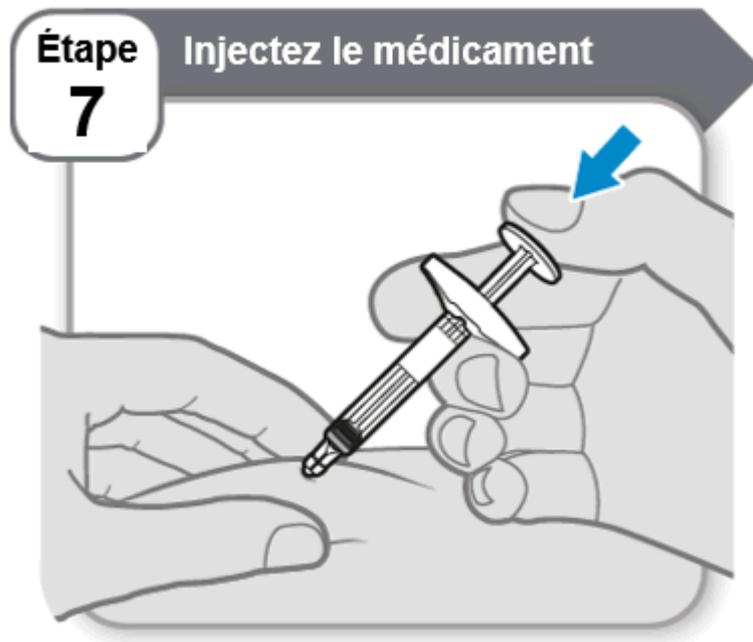


- **Pincez** votre peau entre le pouce et les doigts pour créer une surface ferme.
- **Insérez** l'aiguille complètement dans votre peau, à un angle de 45°, comme le montre l'illustration.

Maintenez votre peau pincée pendant toute l'injection.

Attention : si vous changez d'avis sur le site à utiliser après avoir inséré l'aiguille dans votre peau, vous devrez jeter (éliminer) la seringue et prendre une seringue préremplie de Hymfavzi neuve.

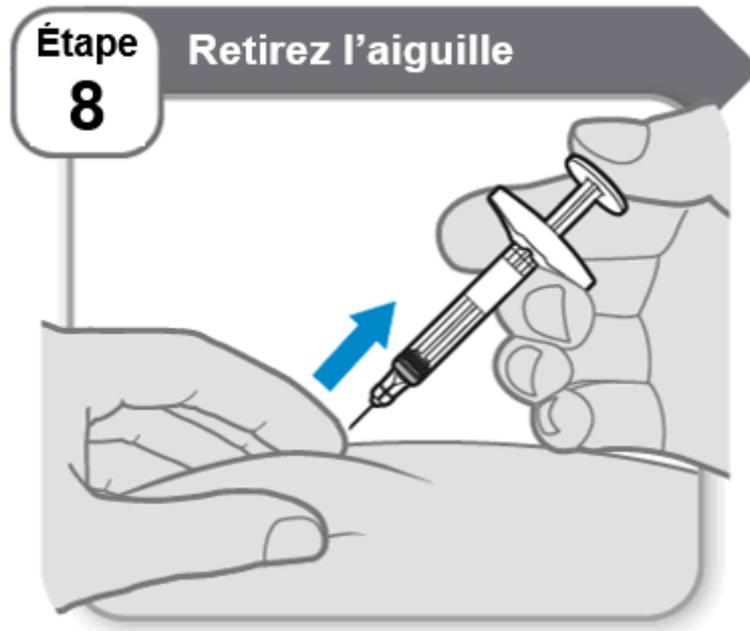
Étape 7 – Injection du médicament



- **Poussez** la tige du piston jusqu'au bout à l'aide d'une pression lente et constante, jusqu'à ce que le cylindre soit vide.

Remarque : il est recommandé de compter lentement jusqu'à 5 une fois que la tige du piston a été complètement poussée avant de retirer l'aiguille de votre peau.

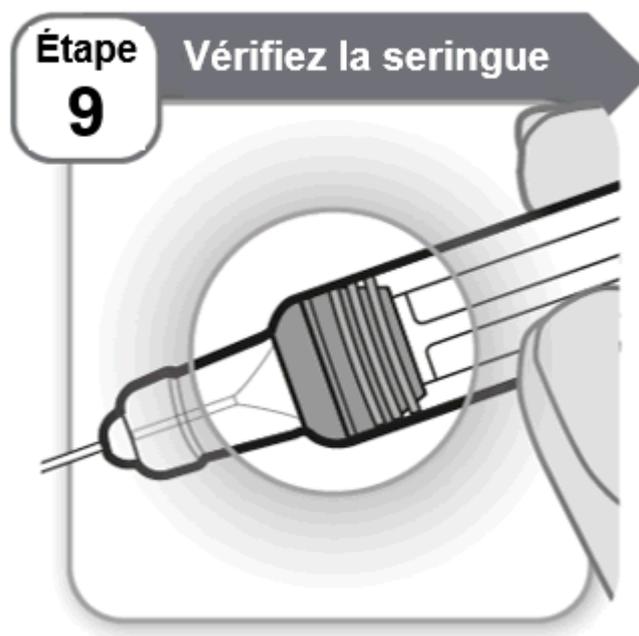
Étape 8 – Retrait de l'aiguille



- **Retirez** l'aiguille de votre peau selon le même angle que celui auquel elle est entrée.

Remarque : si vous voyez une petite goutte de médicament sur votre peau, attendez un peu plus longtemps avant de retirer l'aiguille lors de votre prochaine injection.

Étape 9 – Vérification de la seringue



- **Vérifiez** la seringue pour vous assurer que le bouchon de piston gris est dans la position montrée ici.

Si le bouchon de piston gris n'est pas dans la position montrée, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Appelez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien pour obtenir de l'aide.

Ne réinsérez jamais l'aiguille.

N'injectez pas une autre dose.

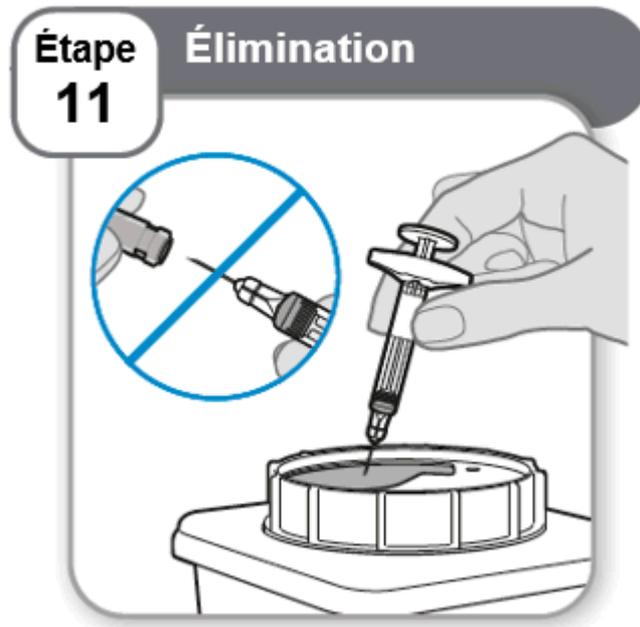
Étape 10 – Après le soin



- **Appuyez** légèrement sur le site d'injection pendant quelques secondes avec une boule de coton ou un tampon de gaze propre si vous voyez une goutte de sang.
- **Ne pas** frotter la zone.

Remarque : si le saignement ne s'arrête pas, veuillez contacter votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Étape 11 – Élimination



- **Placez** la seringue usagée dans un récipient pour objets pointus et tranchants selon les instructions de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien et conformément à la réglementation en vigueur sur la santé et la sécurité.

Ne remplacez jamais le capuchon sur l'aiguille.

- **Ne pas jeter** (éliminer) les seringues dans les ordures ménagères.

Notice : Information du patient

Hympavzi 150 mg solution injectable en stylo prérempli marstacimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit, à vous ou à l'enfant dont vous prenez soin. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hympavzi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hympavzi
3. Comment utiliser Hympavzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hympavzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hympavzi et dans quels cas est-il utilisé

Hympavzi contient la substance active marstacimab. Le marstacimab est un anticorps monoclonal, un type de protéine, conçu pour reconnaître et fixer une cible particulière dans l'organisme, appelée inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

Hympavzi est un médicament utilisé pour prévenir ou réduire les saignements chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg, et atteints :

- d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, lorsque le taux de facteur VIII dans le sang est inférieur à 1 %) et qui n'ont pas développé d'inhibiteurs du facteur VIII, ou
- d'hémophilie B sévère (déficit congénital en facteur IX, lorsque le taux de facteur IX dans le sang est inférieur à 1 %) et qui n'ont pas développé d'inhibiteurs du facteur IX.

L'hémophilie A est un trouble hémorragique héréditaire provoqué par un manque de facteur VIII. L'hémophilie B est un trouble hémorragique héréditaire provoqué par un manque de facteur IX. Le facteur VIII et le facteur IX sont des protéines nécessaires pour que le sang coagule et pour arrêter les saignements. Certains patients atteints d'hémophilie peuvent développer des inhibiteurs du facteur VIII ou du facteur IX (anticorps présents dans le sang qui agissent contre les traitements de substitution du facteur VIII ou du facteur IX et les empêchent de fonctionner correctement).

La substance active de Hympavzi, le marstacimab, reconnaît le TFPI, une protéine qui empêche le sang de trop coaguler, et s'y fixe. En se fixant au TFPI, le marstacimab diminue son efficacité, ce qui favorise la formation de la thrombine (une protéine qui joue un rôle crucial dans la coagulation sanguine en cas de lésion ou d'atteinte de l'organisme). Cela aide à augmenter la coagulation et à arrêter les saignements chez les patients atteints d'hémophilie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hympavzi

N'utilisez jamais Hympavzi

- si vous êtes allergique au marstacimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être allergique, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Hympavzi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Hympavzi.

Avant d'utiliser Hympavzi, il est très important de discuter avec votre médecin de l'utilisation d'autres traitements à base de facteur VIII et de facteur IX (médicaments qui aident le sang à coaguler, mais qui fonctionnent différemment de Hympavzi) pendant l'utilisation de Hympavzi. Vous pouvez avoir besoin d'utiliser d'autres traitements à base de facteur VIII ou de facteur IX pour prendre en charge des épisodes de saignements intercurrents pendant l'utilisation de Hympavzi. Suivez scrupuleusement les instructions de votre professionnel de santé concernant le moment et la façon d'utiliser ces traitements à base de facteur VIII ou de facteur IX tout en utilisant Hympavzi.

Caillots sanguins (événements thromboemboliques)

Hympavzi augmente la facilité avec laquelle votre sang coagule. Des médicaments similaires à Hympavzi sont connus pour avoir causé des caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (ce que l'on appelle des événements thromboemboliques). Les caillots sanguins peuvent mettre votre vie en danger. Informez votre médecin si vous avez des antécédents de caillots sanguins ou si vous souffrez d'une maladie qui augmente votre risque de caillots sanguins, notamment si vous avez :

- des antécédents de maladie coronarienne (maladie cardiaque provoquée par le rétrécissement ou le blocage des vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- des antécédents de maladie ischémique (circulation sanguine réduite due au rétrécissement ou au blocage de vaisseaux sanguins)
- des antécédents de caillots sanguins dans les veines ou les artères
- actuellement des infections graves
- actuellement une septicémie (infection du sang)
- actuellement un traumatisme ou des lésions par écrasement
- actuellement un cancer

Arrêtez d'utiliser Hympavzi et parlez à un médecin immédiatement si vous remarquez des symptômes d'un possible caillot sanguin, notamment les effets indésirables suivants :

- gonflement ou douleurs dans les bras ou les jambes
- rougeur ou coloration anormale dans les bras ou les jambes
- essoufflement
- douleur dans la poitrine ou le haut du dos
- fréquence cardiaque rapide
- toux avec production de sang
- sensation de faiblesse
- maux de tête
- engourdissement du visage
- douleur ou gonflement oculaire
- difficulté à voir

Réactions allergiques

Des symptômes de réaction allergique ont été observés chez des personnes utilisant Hympavzi. Arrêtez d'utiliser Hympavzi et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes d'une possible réaction allergique sévère, notamment les suivants :

- éruption cutanée, urticaire, démangeaisons généralisées
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- difficulté à respirer ou à avaler
- étourdissements

Enfants âgés de moins de 12 ans

Hypavzi ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 1 an et n'est pas conseillé chez les personnes âgées de moins de 12 ans. La sécurité et les bénéfices de ce médicament ne sont pas encore connus dans cette population.

Autres médicaments et Hypavzi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, contraception et allaitement

Si vous êtes capable de devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Hypavzi et pendant au moins 1 mois après la dernière injection.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin estimera le bénéfice possible de votre utilisation de Hypavzi par rapport au risque pour votre bébé à naître.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin pour savoir si vous devez arrêter d'allaiter ou arrêter d'utiliser Hypavzi. Votre médecin estimera le bénéfice possible de votre utilisation de Hypavzi par rapport aux bénéfices de l'allaitement pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hypavzi n'a aucun effet ou un effet limité sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Hypavzi contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

Hypavzi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 1 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Hypavzi

Votre traitement débutera sous la supervision d'un médecin qualifié pour les soins des patients atteints d'hémophilie. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre professionnel de santé vous donnera des instructions pour arrêter votre traitement actuel lors de votre passage d'un traitement à base de facteurs de substitution par facteurs VIII ou IX ou autres traitements non substitutifs (sans facteurs de la coagulation) à Hypavzi. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des doutes sur ce que vous devez faire.

Si vous êtes gravement malade ou avez besoin de subir une chirurgie majeure, indiquez à votre professionnel de santé que vous utilisez Hypavzi.

Tenue d'un registre

Enregistrez le nom et le numéro de lot du médicament chaque fois que vous utilisez Hypavzi.

Comment est administré Hympavzi

- Hympavzi est administré sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.
- Pour une injection plus confortable, il est possible de laisser Hympavzi se réchauffer à température ambiante dans l'emballage à l'abri de la lumière directe du soleil pendant environ 15 à 30 minutes avant l'utilisation. Hympavzi ne doit pas être réchauffé d'une autre manière. Par exemple, ne le réchauffez pas dans de l'eau chaude ou un micro-ondes.

Avant que vous n'utilisiez le stylo pour la première fois, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera, à vous et/ou votre aidant, comment injecter Hympavzi. **Si vous vous injectez Hympavzi vous-même ou que votre aidant vous l'injecte, vous ou votre aidant devez lire attentivement et suivre le mode d'emploi détaillé fourni au verso de cette notice.**

Où injecter Hympavzi

- Votre médecin ou infirmier/ère vous montrera, à vous ou votre aidant, dans quelles zones du corps vous pouvez injecter Hympavzi. Le meilleur emplacement pour administrer Hympavzi est la région du ventre (abdomen) ou la cuisse. Les injections dans la fesse doivent uniquement être administrées par un aidant, un médecin ou un(e) infirmier/ère.
- Changez le site d'injection sur votre corps à chaque fois qu'une injection est administrée.
- Si plus d'une injection est nécessaire pour délivrer une dose complète, chaque injection doit être administrée à un site d'injection différent.
- Si vous utilisez d'autres médicaments qui doivent être injectés sous la peau, ces injections doivent être administrées sur un site d'injection différent.

Quelle quantité de Hympavzi utiliser

Votre traitement débutera avec une dose de charge, qui sera ensuite suivie d'une dose d'entretien administrée toutes les semaines :

- Dose de charge (une dose initiale plus élevée afin d'augmenter rapidement les concentrations dans l'organisme) : la dose recommandée est de 300 mg.
- Dose d'entretien : la dose recommandée est de 150 mg.

Vous devez utiliser ce médicament une fois par semaine (à n'importe quelle heure de la journée), le même jour chaque semaine.

Vous devez noter le jour de la semaine où vous utilisez Hympavzi pour vous aider à vous rappeler d'injecter ce médicament une fois par semaine.

En fonction de la façon dont vous répondez à Hympavzi, votre médecin pourra modifier votre dose d'entretien selon les besoins, jusqu'à un maximum de 300 mg par semaine.

Utilisation chez les adolescents

Hympavzi peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. Un adolescent peut s'auto-injecter le médicament, à condition que son médecin ou infirmier/ère et son parent ou aidant soient d'accord et que le patient soit entraîné à le faire.

Si vous avez utilisé plus de Hympavzi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Hympavzi que vous n'êtes censé(e) le faire, informez-en immédiatement votre médecin. Il est possible que vous risquiez de développer des effets indésirables, tels que des caillots sanguins, et que vous deviez consulter un médecin. Utilisez toujours Hympavzi exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, et vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous oubliez d'utiliser Hympavzi

- Si vous avez oublié de prendre la dose prévue, injectez la dose oubliée dès que possible avant le jour de la prochaine dose prévue. Continuez ensuite à injecter le médicament comme prévu. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

- Si vous oubliez deux doses d'affilée (c'est-à-dire, si plus de 13 jours se sont écoulés depuis votre dernière injection), contactez votre médecin dès que possible et demandez-lui ce que vous devez faire.
- Si vous n'êtes pas sûr(e) de ce que vous devez faire, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser Hympavzi

N'arrêtez pas d'utiliser Hympavzi sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser Hympavzi, il est possible que vous ne soyez plus protégé(e) contre les saignements.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Hympavzi peut provoquer une éruption cutanée (observée chez 1 personne sur 100 au maximum), qui peut être sévère. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée sévère, certaines éruptions cutanées pouvant être graves. N'utilisez plus Hympavzi jusqu'à ce que vous ayez parlé avec votre médecin de votre éruption cutanée.

Arrêtez d'utiliser Hympavzi et contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez des signes ou symptômes d'un possible caillot sanguin. Reportez-vous à la section 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hympavzi » pour consulter la liste des symptômes possibles d'un caillot sanguin (événement thromboembolique).

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquent (pouvant concerner plus de 1 personne sur 10)

- une réaction dans la région où l'injection est administrée (notamment démangeaisons, gonflement, rougeur, douleur, bleu ou durcissement) ;

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- tension artérielle élevée
- démangeaisons (prurit).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hympavzi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo prérempli et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Hympavzi peut être retiré du réfrigérateur et conservé dans son emballage d'origine pendant une période maximale de 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). Ne pas remettre Hympavzi au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante. Si Hympavzi est resté à température ambiante pendant plus de 7 jours, jetez-le, même s'il contient du médicament inutilisé.

Ne pas agiter.

Retirez Hympavzi du réfrigérateur avant utilisation. Pour une injection plus confortable, il est possible de laisser Hympavzi se réchauffer à température ambiante dans l'emballage pendant environ 15 à 30 minutes à l'abri de la lumière directe du soleil avant l'utilisation.

Avant d'utiliser ce médicament, vérifiez que la solution ne contient pas de particules ou de coloration anormale. Ne pas utiliser si vous remarquez que le médicament est trouble, jaune foncé, ou s'il contient des flocons ou des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hympavzi

- La substance active est le marstacimab.
- Les autres composants sont : édétate disodique, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 (E 433), saccharose, eau pour préparations injectables (voir section 2 « Hympavzi contient du polysorbate 80 » et « Hympavzi contient du sodium »).

Comment se présente Hympavzi et contenu de l'emballage extérieur

Hympavzi est une solution injectable (injection) transparente et incolore à jaune clair dans un stylo prérempli.

Chaque boîte de Hympavzi contient 1 stylo prérempli.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

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
farmaceutvske 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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

MODE D'EMPLOI

Hympavzi 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Ce « mode d'emploi » contient des informations sur la façon d'injecter Hympavzi.

Lisez attentivement ce « mode d'emploi » avant d'utiliser le stylo prérempli de Hympavzi et à chaque renouvellement d'ordonnance, car il peut contenir de nouvelles informations.

Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien devra vous montrer, à vous ou votre aidant, comment préparer et injecter correctement une dose de Hympavzi avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois.

Ne vous injectez pas vous-même ou ne laissez pas une autre personne vous injecter Hympavzi avant qu'on ne vous ait montré comment le faire.

Informations importantes

- Chaque stylo prérempli de Hympavzi est un stylo prérempli à dose unitaire (appelé « stylo » dans ce « mode d'emploi »). Le stylo prérempli de Hympavzi contient 150 mg de Hympavzi à injecter sous la peau (par voie sous-cutanée).
- **Ne pas** injecter Hympavzi dans une veine ou un muscle.
- **Ne pas** agiter Hympavzi.
- Pour vous aider à vous rappeler quand injecter Hympavzi, vous pouvez marquer votre calendrier à l'avance. Pour toute question que vous ou votre aidant pourriez avoir sur la bonne façon d'injecter Hympavzi, appelez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Comment conserver Hympavzi

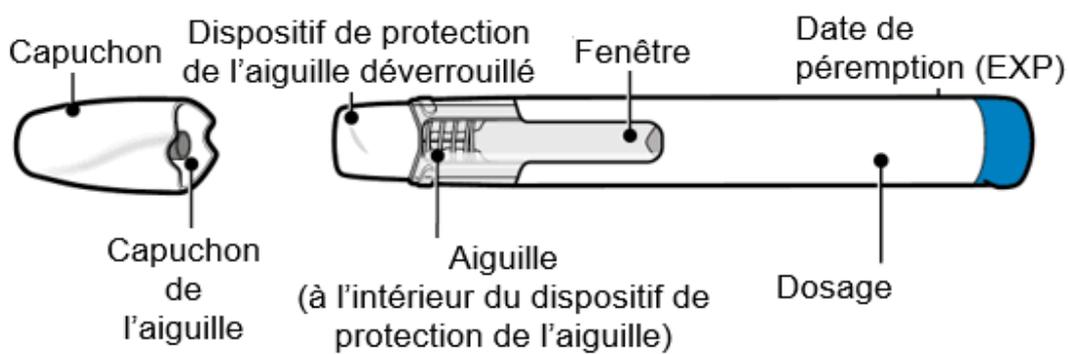
- Conserver Hympavzi non utilisé dans le réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler Hympavzi. Conserver Hympavzi dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière directe.
- Le cas échéant, Hympavzi peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante ne dépassant pas 30 °C pendant 7 jours maximum. **Ne pas** utiliser Hympavzi s'il est resté hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours. Jetez (éliminez) toute quantité de Hympavzi qui est restée à température ambiante pendant plus de 7 jours.
- **Ne pas** utiliser après la date de péremption imprimée sur le stylo prérempli de Hympavzi.
- **Tenir Hympavzi et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Matériels nécessaires pour l'injection de Hympavzi

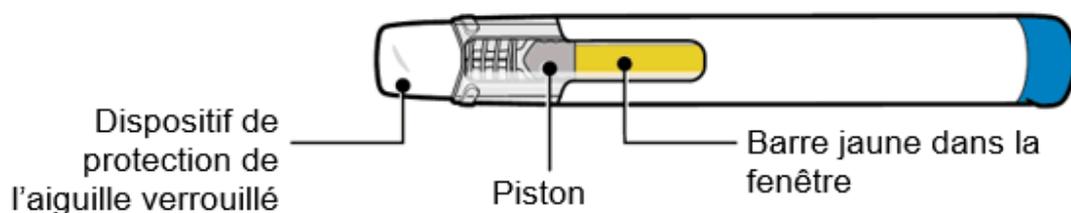
Rassemblez le matériel suivant sur une surface propre et plane :

- 1 stylo prérempli de Hympavzi ;
- 1 tampon imbibé d'alcool (non inclus) ;
- 1 boule de coton ou tampon de gaze (non inclus) ;
- 1 récipient pour objets pointus et tranchants pour la mise au rebut du stylo (non inclus).

Stylo prérempli de HYMPAVZI AVANT utilisation :



Stylo prérempli de HYMPAVZI APRES utilisation :



Étapes de préparation

Étape 1 – Préparation de l'injection

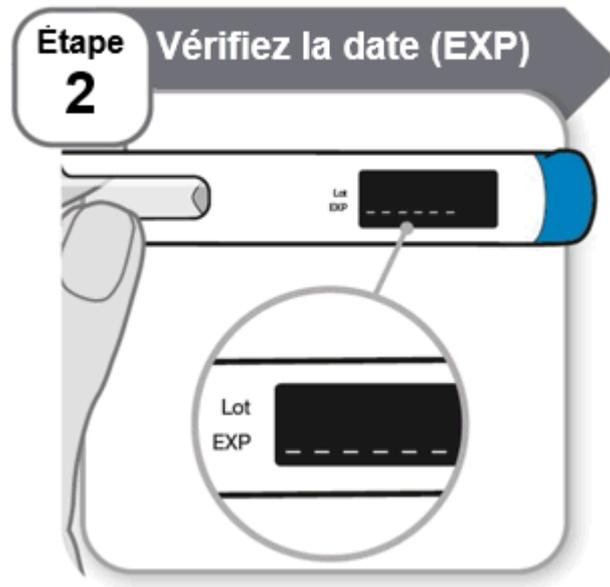
Retirez le stylo de son emballage et conservez-le à l'abri de la lumière directe du soleil.

- **Assurez-vous** que le nom Hympavzi apparaît sur l'emballage et l'étiquette du stylo.
- **Vérifiez le stylo** afin de déceler d'éventuels dommages visibles tels que des fissures ou des fuites.
- **Lavez-vous** les mains et séchez-les.
- **Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à procéder à l'injection.**
- **Jetez (éliminez)** le stylo s'il est endommagé ou si le stylo ou la boîte contenant le stylo est tombé(e).
- N'utilisez **pas** votre stylo si :
 - il a été conservé à la lumière directe. Une exposition à la lumière de la pièce pendant la préparation de la dose et l'injection est acceptable.
 - il a été congelé ou décongelé ou il est resté hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
- N'agitez **pas** le stylo. Les secousses peuvent endommager Hympavzi.

Remarque : pour une injection plus confortable, laissez le stylo se réchauffer à température ambiante dans son emballage pendant 15 à 30 minutes à l'abri de la lumière directe du soleil.

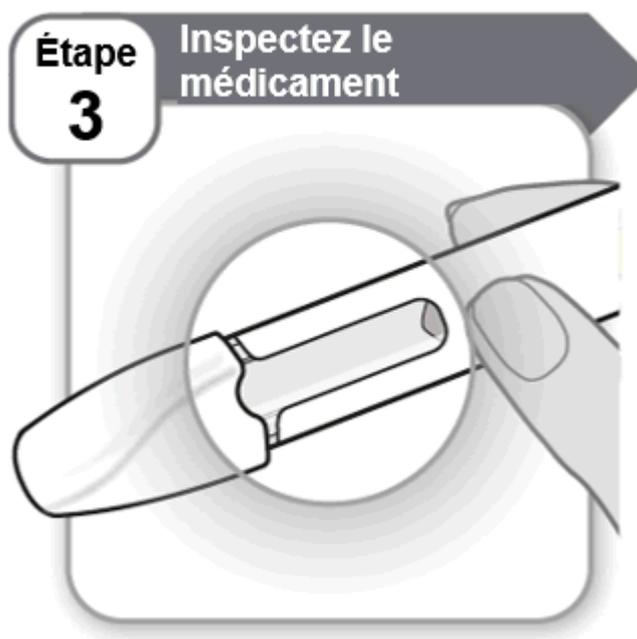
N'utilisez aucune autre méthode pour réchauffer le stylo, telle que réchauffer le stylo au micro-ondes ou dans de l'eau chaude.

Étape 2 – Vérification de la date (EXP)



- **Vérifiez** la date de péremption (EXP) imprimée sur l'étiquette du stylo.
- N'utilisez **pas** le stylo si la date de péremption est dépassée.

Étape 3 – Inspection du médicament

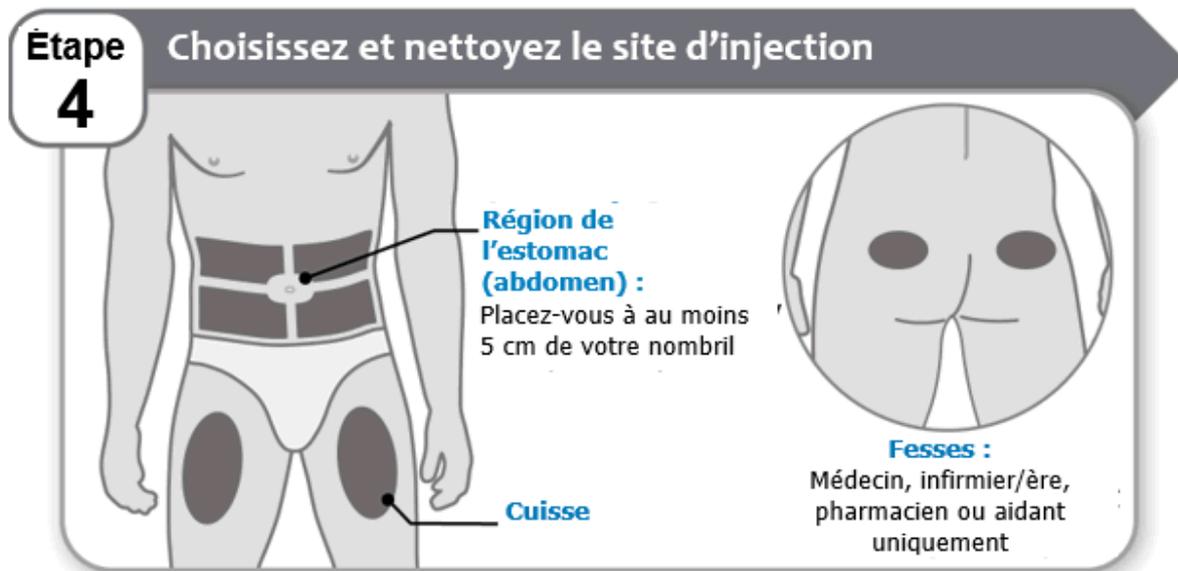


- **Examinez** attentivement le médicament à travers la fenêtre du stylo.
 - Le médicament doit être transparent et incolore à jaune clair.
 - **N'utilisez pas** le stylo si le médicament est trouble, jaune foncé ou s'il contient des flocons ou des particules.

Remarque : il est normal de voir des bulles d'air dans la fenêtre.

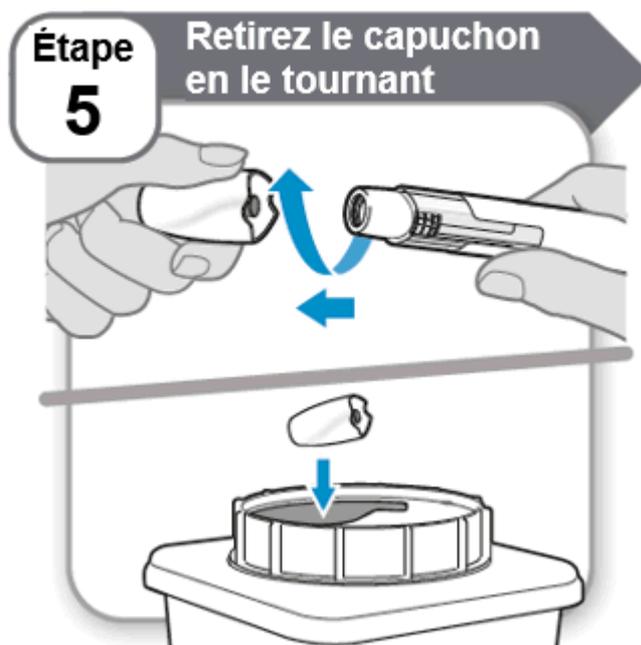
Si vous avez des questions sur le médicament, contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Étape 4 – Choix et nettoyage du site d'injection



- **Choisissez** un site d'injection sur la région de l'abdomen ou sur la cuisse, à moins qu'un site différent n'ait été suggéré par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Hymfavzi peut également être injecté dans la fesse, uniquement par un médecin, un(e) infirmier/ère, un pharmacien ou un aidant. Placez-vous à au moins 5 cm de votre nombril.
- **Changez** le site d'injection chaque fois que vous vous administrez une injection de Hymfavzi. Vous pouvez utiliser la même région de votre corps, mais assurez-vous de choisir un site d'injection différent dans cette région.
- **Nettoyez** le site d'injection avec du savon et de l'eau ou un tampon imbibé d'alcool si c'est plus pratique.
- **Laissez sécher** le site. **Ne pas** toucher ou éventer le site d'injection nettoyé ni souffler dessus.
- **N'injectez pas** Hymfavzi dans les zones osseuses ou les zones où votre peau présente des bleus, ou est rouge, douloureuse (sensible) ou dure. Évitez les injections dans les zones présentant des cicatrices ou des vergetures.
- **Ne pas** injecter Hymfavzi dans une veine ou un muscle.
- **Ne pas** injecter Hymfavzi à travers vos vêtements.

Étape 5 – Rotation et retrait du capuchon



- **Faites tourner et retirez** le capuchon.
- **Placez** immédiatement le capuchon dans un récipient pour objets pointus et tranchants. Vous n'en aurez plus besoin.

Remarque :

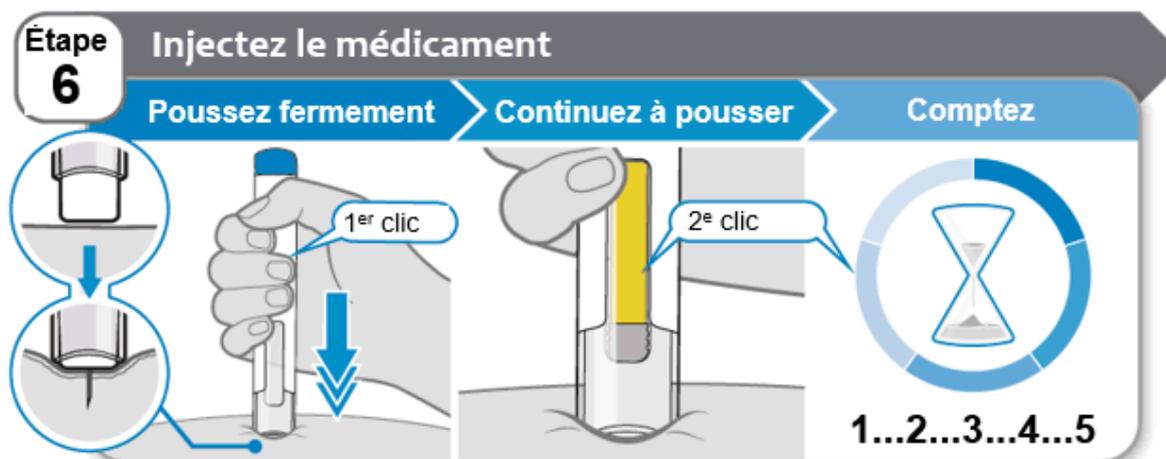
- il est normal de voir quelques gouttes de médicament à l'extrémité de l'aiguille.
- Le capuchon de l'aiguille restera à l'intérieur du capuchon après son retrait.

Attention : manipulez le stylo avec précaution, car il contient une aiguille.

Ne pas mettre ou appuyer votre main sur le dispositif de protection de l'aiguille. Vous pourriez vous blesser avec l'aiguille.

Étapes de l'injection

Étape 6 – Injection du médicament



- **Poussez** le stylo **fermement jusqu'au bout** contre votre peau à un angle de 90° et **continuez à pousser** jusqu'à ce que l'injection soit terminée (Étape 7). Vous entendrez le **1^{er} clic** lorsque l'injection débutera.
- **Continuez à pousser** le stylo fermement contre votre peau jusqu'à ce que la barre jaune traverse la fenêtre. Vous entendrez un **2^e clic** lorsque l'injection sera **presque** terminée.
- **Comptez lentement jusqu'à 5** après avoir entendu le **2^e clic** afin de vous assurer que vous recevez une dose complète.

Ne retirez pas le stylo de votre peau tant que vous n'avez pas fini de compter lentement jusqu'à 5 après avoir entendu le 2^e clic et jusqu'à ce que le repère jaune remplisse complètement la fenêtre.

Remarque : l'aiguille traverse votre peau lorsque vous appuyez sur le stylo. Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien pourra vous suggérer de pincer légèrement votre peau pendant l'injection.

Remarque : si vous n'entendez pas de clic lorsque vous appuyez le stylo sur votre peau, essayez d'appuyer plus fort. Si vous ne pouvez toujours pas commencer l'injection, prenez un nouveau stylo prérempli de Hympavzi.

Attention : si vous changez d'avis sur le site à utiliser après avoir inséré l'aiguille dans votre peau, vous devrez jeter (éliminer) le stylo et prendre un stylo prérempli de Hympavzi neuf.

Étape 7 – Retrait du stylo



- **Retirez** le stylo de votre peau.
 - Si vous voyez une petite goutte de médicament sur votre peau, attendez un peu plus longtemps avant de retirer le stylo lors de votre prochaine injection.

Remarque : après avoir retiré le stylo de votre peau, l'aiguille sera automatiquement recouverte et le dispositif de protection de l'aiguille sera verrouillé en place.

Le stylo ne peut pas être réutilisé.

Étape 8 – Vérification de la fenêtre



- **Vérifiez** la fenêtre afin de vous assurer que tout le médicament a été injecté.

Si la barre jaune n'est pas dans la position montrée ici, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Appelez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien pour obtenir de l'aide.

N'injectez pas une autre dose.

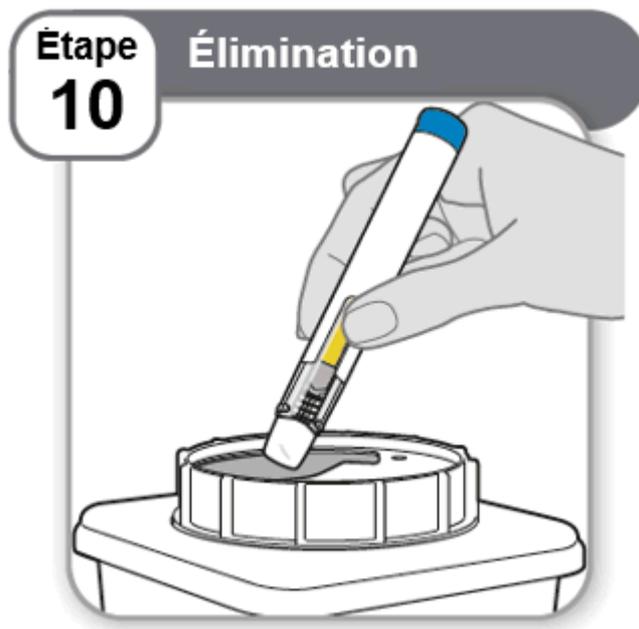
Étape 9 – Après le soin



- **Appuyez** légèrement sur le site d'injection pendant quelques secondes avec une boule de coton ou un tampon de gaze propre si vous voyez une goutte de sang.
- **Ne pas** frotter la zone.

Remarque : si le saignement ne s'arrête pas, veuillez contacter votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Étape 10 – Élimination



- **Placez** le stylo usagé dans un récipient pour objets pointus et tranchants selon les instructions de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien et conformément à la réglementation en vigueur sur la santé et la sécurité.
- **Ne pas** jeter (éliminer) les stylos dans les ordures ménagères.