

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di marstacimab in 1 mL di soluzione.

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 150 mg di marstacimab in 1 mL di soluzione.

Marstacimab è un anticorpo monoclonale umano immunoglobulina G tipo 1 (IgG1) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Hympavzi contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro con pH pari a 5.8 e osmolarità di circa 324 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hympavzi è indicato per la profilassi di routine degli episodi di sanguinamento in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari o superiore a 35 kg, con:

- emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII oppure
- emofilia B severa (deficit congenito di fattore IX, FIX < 1%) senza inibitori del fattore IX.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'emofilia. Il trattamento deve essere iniziato in assenza di sanguinamento.

Posologia

La dose raccomandata per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni, con un peso di almeno 35 kg, è una dose di carico iniziale di 300 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea seguita successivamente da 150 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea una volta alla settimana, a qualsiasi ora del giorno.

Durata del trattamento

Hympavzi è destinato al trattamento profilattico a lungo termine.

Aggiustamenti della dose durante il trattamento

Un aggiustamento della dose a 300 mg settimanali somministrati mediante iniezione sottocutanea può essere preso in considerazione nei pazienti di peso ≥ 50 kg quando il controllo degli episodi di sanguinamento è ritenuto inadeguato dall'operatore sanitario. La dose settimanale massima di 300 mg non deve essere superata.

Linee guida sul trattamento dei sanguinamenti intra-terapeutici

Non devono essere utilizzate dosi aggiuntive di Hympavzi per trattare eventi di sanguinamento in corso di trattamento. Per indicazioni sul trattamento in caso di sanguinamenti intra-terapeutici, vedere paragrafo 4.4.

Gestione in pazienti con malattia acuta severa

Nelle malattie acute severe con aumentata espressione del fattore tissutale, come infezioni, sepsi e lesioni da schiacciamento, il potenziamento della risposta infiammatoria tramite la concomitante inibizione dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) potrebbe comportare un rischio di reazioni avverse, in particolare trombosi (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento della malattia acuta severa deve essere gestito secondo lo standard di cura locale e il proseguimento del trattamento con Hympavzi in questa situazione deve essere valutato rispetto ai potenziali rischi implicati. In questi pazienti può essere giustificato un ulteriore monitoraggio delle reazioni avverse e dello sviluppo di tromboembolia quando viene somministrato marstacimab.

Hympavzi deve essere temporaneamente interrotto se si manifestano sintomi clinici o se emergono risultati di esami di imaging e/o di laboratorio coerenti con eventi trombotici e il paziente deve essere gestito come clinicamente indicato. La terapia con Hympavzi può essere ripresa quando il paziente si sarà ripreso clinicamente, a giudizio clinico dell'operatore sanitario (vedere il paragrafo Dose saltata di seguito).

Dose saltata

Se si salta una dose, somministrarla il prima possibile prima del giorno della dose successiva programmata, quindi riprendere il consueto programma di somministrazione settimanale.

Se la dose viene saltata e sono trascorsi più di 13 giorni dall'ultima dose, deve essere somministrata una dose di carico di 300 mg tramite iniezione sottocutanea, seguita successivamente dalla ripresa di 150 mg tramite iniezione sottocutanea una volta alla settimana.

Passaggio a Hympavzi

Passaggio dalla terapia profilattica sostitutiva con fattori a Hympavzi: prima di iniziare il trattamento con Hympavzi, i pazienti devono interrompere il trattamento con concentrati di fattori della coagulazione (concentrati di fattore VIII o fattore IX). I pazienti possono iniziare il trattamento con Hympavzi in qualsiasi momento dopo aver sospeso i concentrati di fattori della coagulazione.

Passaggio da medicinali per l'emofilia non a base di fattori a Hympavzi: non sono disponibili dati di studi clinici a supporto del passaggio dei pazienti da medicinali non a base di fattori a marstacimab. Sebbene non sia stato studiato un periodo di washout, un approccio consiste nel prevedere un periodo di washout adeguato (almeno 5 emivite) dell'agente precedente in base all'emivita indicata in etichetta prima di iniziare il trattamento con Hympavzi. Potrebbe essere necessario un supporto emostatico con

concentrati di fattori della coagulazione durante il passaggio da altri medicinali per l'emofilia non a base di fattori a Hympavzi.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). Marstacimab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 5.2). Marstacimab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale moderata o severa.

Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Hympavzi non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 1 anno a causa di potenziali problemi di sicurezza. La sicurezza e l'efficacia di marstacimab nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. La sicurezza e l'efficacia di marstacimab negli adolescenti con peso corporeo < 35 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Gestione nel contesto perioperatorio

La sicurezza e l'efficacia di marstacimab non sono state formalmente valutate nel contesto chirurgico. Negli studi clinici i pazienti sono stati sottoposti a interventi chirurgici minori senza interrompere la profilassi con Hympavzi.

Per gli interventi di chirurgia maggiore, si raccomanda di interrompere la terapia con Hympavzi da 6 a 12 giorni prima e di iniziare la gestione secondo lo standard di cura locale con concentrato di fattori della coagulazione e misure per gestire il rischio di trombosi venosa che può essere elevato nel periodo perioperatorio. Devono essere consultate le informazioni sul prodotto del concentrato di fattori della coagulazione per verificare le linee guida sulla dose nei pazienti affetti da emofilia sottoposti a un intervento di chirurgia maggiore. La ripresa della terapia con Hympavzi deve tenere in considerazione lo stato clinico generale del paziente, inclusa la presenza di fattori di rischio tromboembolico post-operatori, l'uso di altri prodotti emostatici e di altri medicinali concomitanti (vedere il paragrafo precedente Dose saltata).

Modo di somministrazione

Hympavzi è solo per uso sottocutaneo.

Hympavzi è destinato all'uso sotto la guida di un operatore sanitario. Dopo una formazione adeguata sulla tecnica per eseguire un'iniezione sottocutanea, il paziente o il caregiver può iniettare il medicinale se un operatore sanitario lo ritiene appropriato.

Prima della somministrazione sottocutanea, Hympavzi può essere rimosso dal frigorifero e lasciato riscaldare a temperatura ambiente nella scatola per circa 15-30 minuti, lontano dalla luce solare diretta (vedere paragrafi 6.4 e 6.6). Il medicinale non deve essere riscaldato utilizzando una fonte di calore come acqua calda o microonde.

Le sedi consigliate per l'iniezione sono l'addome (almeno 5 cm di distanza dall'ombelico) e la coscia. Se necessario, sono accettabili altre sedi. La somministrazione di Hympavzi nella parte superiore del braccio (solo siringa preriempita) e nei glutei (solo penna preriempita) deve essere eseguita

esclusivamente da un caregiver o da un operatore sanitario. Il medicinale non deve essere somministrato in aree ossee o in cui la pelle è contusa, rossa, dolente o indurita, oppure in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.

Per la dose di carico da 300 mg, ciascuna delle due iniezioni di Hympavzi da 150 mg deve essere somministrata in sedi di iniezione diverse.

Si raccomanda di ruotare la sede di iniezione ad ogni somministrazione.

Hympavzi non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.

Durante il trattamento con Hympavzi, altri medicinali per somministrazione sottocutanea devono preferibilmente essere iniettati in sedi anatomiche diverse.

Per istruzioni complete sulla somministrazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso" fornite alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eventi tromboembolici

La rimozione dell'inibizione del TFPI può aumentare il potenziale di coagulazione di un paziente e contribuire al rischio multifattoriale individuale per eventi tromboembolici. Negli studi clinici con marstacimab, sono stati segnalati eventi trombotici venosi, tra cui embolia (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi si sono verificati in soggetti con molteplici fattori di rischio per la tromboembolia. I pazienti seguenti possono presentare un rischio maggiore di eventi tromboembolici con l'uso di questo medicinale:

- pazienti con anamnesi di malattia coronarica, trombosi venosa o arteriosa o malattia ischemica;
- pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolia, inclusi ma non limitati a condizioni protrombotiche genetiche (ad es. il fattore V Leiden), pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti obesi e fumatori;
- pazienti che attualmente soffrono di una malattia acuta severa con aumentata espressione del fattore tissutale (come infezioni gravi, sepsi, traumi, lesioni da schiacciamento, cancro).

Marstacimab non è stato studiato in pazienti con un'anamnesi di precedenti eventi tromboembolici (vedere paragrafo 5.1) e l'esperienza in pazienti con malattia acuta severa è limitata.

L'uso di altri prodotti anti-inibitori della via del fattore tissutale (anti-TFPI) è stato associato allo sviluppo di complicanze tromboemboliche in pazienti esposti ad ulteriori agenti emostatici (ad esempio, agenti bypassanti) a breve distanza. I prodotti a base di fattore VIII e fattore IX sono stati somministrati in modo sicuro per il trattamento di emorragie in corso di trattamento nei pazienti trattati con marstacimab. Se i prodotti a base di fattore VIII o fattore IX sono indicati in un paziente che riceve la profilassi con Hympavzi, si raccomanda la dose minima efficace del prodotto a base di fattore VIII o fattore IX secondo quanto indicato sull'etichetta del prodotto.

Si devono considerare il beneficio e il rischio dell'utilizzo di Hympavzi in pazienti con anamnesi di eventi tromboembolici, con fattori di rischio noti per la tromboembolia o che attualmente soffrono di una malattia acuta severa. I pazienti a rischio devono essere monitorati per segni precoci di trombosi e devono essere istituite misure di profilassi contro la tromboembolia secondo le attuali raccomandazioni e lo standard di cura. La profilassi con Hympavzi deve essere interrotta qualora si rilevassero esiti diagnostici coerenti con tromboembolia e il paziente deve essere gestito come clinicamente indicato.

Linee guida sul trattamento dei sanguinamenti in corso di trattamento

I prodotti a base di fattore VIII e fattore IX possono essere somministrati in modo sicuro per il trattamento di emorragie intra-terapeutiche nei pazienti trattati con Hympavzi. Non devono essere utilizzate dosi aggiuntive di Hympavzi per trattare episodi di sanguinamento in corso di trattamento. Gli operatori sanitari devono discutere con tutti i pazienti e/o i caregiver in merito alla dose e alla posologia dei concentrati di fattori della coagulazione da utilizzare, se necessario, durante il trattamento profilattico con Hympavzi, compreso l'uso della dose efficace più bassa possibile di concentrato di fattori della coagulazione. Gli operatori sanitari devono consultare le informazioni sul prodotto del concentrato di fattori della coagulazione utilizzato.

Reazioni da ipersensibilità

Nei pazienti trattati con marstacimab si sono manifestate reazioni cutanee di rash e prurito che potrebbero indicare un'ipersensibilità al farmaco (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti trattati con Hympavzi sviluppano una reazione da ipersensibilità severa, consigliare ai pazienti di interrompere il trattamento con Hympavzi e di ricercare un trattamento di emergenza immediato.

Paziente con inibitore dei fattori

In uno studio clinico in corso al di fuori dell'indicazione approvata, nei pazienti emofiliici con inibitori trattati con marstacimab, un paziente (2,9%) con emofilia B severa e anamnesi di reazione allergica al fattore IX esogeno ha manifestato una eruzione cutanea severa con esordio dopo circa 9 mesi. Il paziente ha richiesto un ciclo prolungato di trattamento con corticosteroidi orali per la risoluzione dell'episodio e il trattamento con marstacimab è stato interrotto.

Effetti di marstacimab sui test di coagulazione

La terapia con marstacimab non produce cambiamenti clinicamente significativi nei valori standard dei parametri della coagulazione, inclusi il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il tempo di protrombina (PT).

Eccipienti

Contenuto di polisorbato

Questo medicinale contiene polisorbato 80. Il polisorbato 80 può causare reazioni da ipersensibilità.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica con marstacimab.

Essendo un anticorpo monoclonale (mAb), si prevede che marstacimab venga eliminato attraverso le vie cataboliche. Pertanto, è improbabile un impatto sulla sua eliminazione attraverso un'interazione con medicinali concomitanti eliminati attraverso vie non cataboliche. Non è previsto nemmeno un

effetto indiretto di un farmaco biologico come marstacimab sull'espressione degli enzimi del citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile che ricevono Hympavzi devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante e per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento con Hympavzi.

Gravidanza

Non ci sono studi clinici sull'uso di marstacimab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con marstacimab. Non è noto se Hympavzi possa causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza o possa influenzare la capacità riproduttiva. Hympavzi deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre supera il rischio per il feto, tenendo conto che, durante la gravidanza e dopo il parto, il rischio di trombosi aumenta e che diverse complicanze della gravidanza sono legate ad un aumento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Allattamento

Non è noto se marstacimab sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi per valutare l'impatto di marstacimab sulla produzione di latte o la sua presenza nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, diminuendo a basse concentrazioni subito dopo; di conseguenza, in questo breve periodo non può essere escluso un rischio per il neonato allattato al seno. Trascorso tale periodo, marstacimab può essere utilizzato durante l'allattamento ove clinicamente necessario.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Pertanto, l'effetto di marstacimab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hympavzi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di marstacimab si basa sui dati degli studi clinici. La reazione avversa al farmaco più grave segnalata negli studi clinici con marstacimab è stata la trombosi (0,9%) (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse riportate più frequentemente dopo il trattamento con marstacimab sono state reazioni nella sede di iniezione (11,2%).

Tabella delle reazioni avverse

I dati sulla sicurezza nella Tabella 1 si basano sui dati aggregati dello studio di fase 3 sulla sicurezza e sull'efficacia (BASIS) e sulla sua estensione in aperto (OLE) (vedere paragrafo 5.1). I dati della Fase di trattamento attivo di 12 mesi dello studio cardine di fase 3 riflettono l'esposizione di 116 pazienti di sesso maschile affetti da emofilia A o B senza inibitori a marstacimab somministrato una volta alla settimana. Novantasette (83,6%) pazienti erano adulti (di età pari o superiore a 18 anni) e 19 (16,4%)

erano adolescenti (da 12 anni fino a < 18 anni). Alla data di cut-off dei dati, un totale di 87 dei 116 pazienti che avevano completato il periodo di trattamento di 12 mesi sono stati successivamente arruolati nello studio OLE. La durata mediana dell'esposizione è stata di 518,5 giorni (intervallo da 28 a 847 giorni).

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate nei pazienti che hanno ricevuto la profilassi con marstacimab. Le reazioni avverse elencate nella tabella in basso sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alle categorie di frequenza, definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione Eventi tromboembolici (trombosi ^b)	Comune Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Eruzione cutanea ^a	Comune Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede di iniezione ^a	Molto comune

a. Vedere "Descrizione di reazioni avverse specifiche"

b. ADR segnalata nello studio di estensione in aperto dopo il cut-off dei dati.

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Reazioni nella sede di iniezione

In totale, l'11,2% dei pazienti trattati con marstacimab ha riportato reazioni nella sede d'iniezione. La maggior parte di tali reazioni osservate negli studi clinici con marstacimab sono risultate transitorie e di gravità da lieve a moderata. Nessuna reazione nella sede di iniezione ha portato ad un aggiustamento della dose o alla sospensione del farmaco. Le reazioni nella sede di iniezione comprendono lividi nella sede di iniezione, eritema nella sede di iniezione, ematoma nella sede di iniezione, indurimento nella sede di iniezione, edema nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, prurito nella sede di iniezione e tumefazione nella sede di iniezione.

Eruzione cutanea

Nella popolazione senza inibitori, lo 0,9% dei pazienti ha riportato eruzione cutanea non grave (grado 1).

Popolazione pediatrica

La popolazione pediatrica studiata comprende un totale di 19 pazienti adolescenti (da 12 a < 18 anni di età). Il profilo di sicurezza di marstacimab è risultato complessivamente coerente tra adolescenti e adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con il sovradosaggio di marstacimab è limitata.

Non si sono verificati eventi avversi gravi in un piccolo numero di pazienti adulti con peso ≥ 50 kg che sono stati esposti fino a 3 mesi a marstacimab a 450 mg somministrati per via sottocutanea settimanalmente durante studi di fase iniziale. Tuttavia, tale gruppo era costituito da pochi soggetti e l'effetto di esposizioni elevate a più lungo termine non è noto. Ricevere dosi più elevate di quelle raccomandate può provocare ipercoagulabilità.

I pazienti che ricevono un sovradosaggio accidentale devono contattare immediatamente il proprio medico ed essere monitorati attentamente. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e/o ipercoagulabilità e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

Popolazione pediatrica

Non sono state studiate dosi superiori a 150 mg a settimana per adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con peso < 50 kg. Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio nella popolazione pediatrica. I principi sopra descritti si applicano anche alla gestione del sovradosaggio nella popolazione pediatrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemicci, codice ATC: B02BX11

Meccanismo d'azione

Marstacimab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il dominio Kunitz 2 (K2) dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI), l'inibitore principale della via estrinseca della cascata coagulativa . TFPI inizialmente si lega e inibisce il sito attivo del fattore Xa tramite il suo secondo dominio inibitore di Kunitz (K2). L'azione di marstacimab nel neutralizzare l'attività inibitoria del TFPI può servire a migliorare la via estrinseca e bypassare i deficit nella via intrinseca della coagulazione aumentando il fattore Xa libero disponibile per incrementare la generazione di trombina e promuovere l'emostasi.

Effetti farmacodinamici

Coerentemente con il suo meccanismo anti-TFPI, la somministrazione di marstacimab ai pazienti emofiliici provoca un aumento del TFPI totale e dei biomarcatori a valle della generazione di trombina come i frammenti 1+2 di protrombina, il picco di trombina e il D-Dimero. Queste variazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Nello studio di fase 3 sono stati registrati aumenti sporadici o transitori di D-Dimero e frammenti 1+2 di protrombina oltre i valori fisiologici senza rischi associati in termini di sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti adulti e adolescenti affetti da emofilia A senza inibitori del FVIII o emofilia B senza inibitori del FIX

Pazienti (età ≥ 12 anni e ≥ 35 kg) con emofilia A senza inibitori ed emofilia B senza inibitori (Studio B7841005)

Lo studio cardine di fase 3 era uno studio multicentrico, unidirezionale, crossover, in aperto, condotto su 116 maschi adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e ≥ 35 kg) affetti da emofilia A severa senza inibitori del FVIII o emofilia B severa senza inibitori del FIX che avevano precedentemente ricevuto un trattamento al bisogno (N = 33) o profilattico (N = 83) con FVIII o FIX. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con trattamento precedente o attuale o anamnesi di malattia coronarica, trombosi venosa o arteriosa o malattia ischemica.

La popolazione in studio era caratterizzata da un fenotipo emorragico severo. I tassi annualizzati di sanguinamento (ABR) medi sono stati pari a 38,00 e 7,85 in una Fase di Osservazione di 6 mesi rispettivamente per le coorti con somministrazione al bisogno (*on-demand*) e in terapia profilattica, prima del passaggio alla profilassi settimanale con marstacimab. Tutti i pazienti (100%) nella coorte con somministrazione al bisogno avevano una o più articolazioni bersaglio all'ingresso nello studio e il 36% aveva 3 o più articolazioni bersaglio all'ingresso nello studio. Nella coorte con profilassi di routine, il 56,6% dei pazienti aveva una o più articolazioni bersaglio all'ingresso nello studio e il 15,7% aveva 3 o più articolazioni bersaglio all'ingresso nello studio.

Dopo la Fase di Osservazione di 6 mesi in cui i pazienti hanno ricevuto una terapia sostitutiva a base di fattori profilattici al bisogno o di routine, i pazienti hanno ricevuto una dose di carico iniziale di 300 mg di marstacimab seguita da dosi di mantenimento di 150 mg di marstacimab una volta alla settimana per 12 mesi. L'aumento della dose a 300 mg di marstacimab una volta alla settimana era consentito dopo 6 mesi per i pazienti di peso ≥ 50 kg che presentavano 2 o più sanguinamenti intra-terapeutici. Quattordici pazienti (12,1%) su 116 che avevano ricevuto marstacimab per almeno 6 mesi sono stati sottoposti ad un aumento della dose di mantenimento.

L'età media nei gruppi di trattamento era di 32,4 anni (min 13, max 66); il 16,4% dei pazienti aveva un'età compresa tra 12 e < 18 anni e l'83,6% aveva un'età ≥ 18 anni; il 100% dei pazienti era di sesso maschile. In questo studio il 48,3% dei pazienti era bianco, il 50,0% asiatico, lo 0,9% nero o afroamericano e per lo 0,9% non erano riportate informazioni sull'etnia; il 10,3% dei pazienti è stato identificato come ispanico o Latino-americano. Tutti i pazienti erano senza inibitori (78,4% emofilia A, 21,6% emofilia B).

L'obiettivo primario di efficacia dello studio era confrontare la profilassi con marstacimab durante la Fase di Trattamento Attivo con la terapia profilattica di routine a base di fattori della coagulazione nella Fase di Osservazione, misurata dall'ABR dei sanguinamenti trattati. Altri obiettivi chiave di efficacia dello studio includevano la valutazione della profilassi con marstacimab rispetto alla terapia profilattica di routine basata sui fattori, misurata dall'incidenza di sanguinamenti spontanei, sanguinamenti articolari, sanguinamenti di articolazioni bersaglio e sanguinamenti totali, nonché la valutazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) dei pazienti.

La Tabella 2 mostra i risultati di efficacia della profilassi con marstacimab rispetto alla terapia profilattica di routine a base di fattori della coagulazione. Marstacimab ha mostrato non inferiorità e superiorità statistica rispetto alla terapia profilattica di routine a base di fattori, misurate mediante l'ABR dei sanguinamenti trattati.

Tabella 2. Confronto dell'ABR tra la profilassi con Hympavzi e quella precedente di routine a base di fattori in pazienti ≥ 12 anni senza inibitori del fattore VIII o del fattore IX

Endpoint nell'ordine della gerarchia di test	Profilassi di routine a base di fattori durante la FO di 6 mesi (N = 83)	Profilassi con Hympavzi durante la FTA di 12 mesi (N = 83)
Sanguinamenti trattati (primari)		
ABR, basato su modello (IC al 95%)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Differenza rispetto a PR (IC al 95%)	-2,77 (-5,37; -0,16) Valore p = 0,0376*	
Partecipanti con 0 sanguinamenti, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Sanguinamenti spontanei, trattati		
ABR, basato su modello (IC al 95%)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Differenza rispetto a PR (IC al 95%)	-2,09 (-4,23; 0,06)	

Endpoint nell'ordine della gerarchia di test	Profilassi di routine a base di fattori durante la FO di 6 mesi (N = 83)	Profilassi con Hympavzi durante la FTA di 12 mesi (N = 83)
Non inferiorità*		
Sanguinamenti articolari, trattati		
ABR, basato su modello (IC al 95%)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Differenza rispetto a PR (IC al 95%)		-1,53 (-3,70; 0,64) Non inferiorità*
Sanguinamenti totali, trattati e non trattati		
ABR, basato su modello (IC al 95%)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Differenza rispetto a PR (IC al 95%)		-2,87 (-5,61; -0,12) Non inferiorità*
Sanguinamenti articolazioni bersaglio, trattati		
ABR, basato su modello (IC al 95%)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Differenza rispetto a PR (IC al 95%)		-0,86 (-2,41; 0,70) Non inferiorità*

*Criterio soddisfatto (non inferiorità/valore p se superiorità soddisfatta)

- Il protocollo specificava che il criterio di non inferiorità (limite superiore dell'IC al 95% per la differenza) era 2,5 per i sanguinamenti trattati, i sanguinamenti spontanei, i sanguinamenti articolari; 1,2 per i sanguinamenti di articolazioni bersaglio; 2,9 per i sanguinamenti totali. Se il criterio di non inferiorità veniva soddisfatto, la superiorità veniva successivamente testata e stabilita se l'intervallo di confidenza escludeva lo zero.
- Il valore p è per il test di superiorità.
- La media, la differenza e gli intervalli di confidenza (IC) stimati per l'ABR provengono dal modello di regressione binomiale negativo.
- Definizioni di sanguinamento adattate in base ai criteri della International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
- Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII o FIX
- Sanguinamenti totali = sanguinamenti trattati e non trattati con FVIII o FIX
- ABR = tasso di sanguinamento annualizzato; IC = intervallo di confidenza; FO = Fase di Osservazione; FTA = Fase di Trattamento Attivo; PR = profilassi di routine

Analisi ad interim dello Studio B7841007

Nell'OLE dello studio cardine di fase 3, 87 pazienti hanno ricevuto marstacimab alle dosi stabilite durante la partecipazione allo Studio B7841005 (ovvero 150 mg o 300 mg per via sottocutanea una volta a settimana) per un massimo di ulteriori 16 mesi (media 7 mesi) in cui marstacimab ha dimostrato di mantenere l'efficacia a lungo termine (> 12 mesi).

Sono state condotte analisi descrittive per valutare la profilassi con marstacimab nel tempo. La media basata sul modello e altri riepiloghi descrittivi per l'ABR dei sanguinamenti trattati sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3. ABR con profilassi con Hympavzi nel tempo in pazienti di età ≥ 12 anni senza inibitori del fattore VIII o del fattore IX

Endpoint	Intervallo di tempo		
	Primi 6 mesi di FTA (N = 116)	Secondi 6 mesi di FTA (N = 112)	B7841007* (N = 87)
Sanguinamenti trattati			
ABR medio (IC al 95%)	4,95 (3,67; 6,68)	3,25 (2,38; 4,42)	2,79 (1,90; 4,09)
ABR mediano (IQR)	2,00 (0,00; 5,99)	1,91 (0,00; 4,09)	0,00 (0,00; 4,10)

*I pazienti hanno ricevuto marstacimab per un massimo di ulteriori 16 mesi (in media 7 mesi) durante lo Studio B7841007.

- La media e gli intervalli di confidenza (IC) stimati per l'ABR provengono dal modello di regressione binomiale negativo.
- La mediana e l'intervallo interquartile (IQR), dal 25° percentile al 75° percentile, per l'ABR deriva dalla sintesi descrittiva.
- ABR = tasso di sanguinamento annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = intervallo interquartile; FTA = Fase di Trattamento Attivo (B7841005); N = numero di pazienti che hanno contribuito con dati per le analisi in ciascun intervallo di tempo

Immunogenicità

Durante la Fase di trattamento attivo di 12 mesi nello studio cardine di fase 3 B7841005, 23 dei 116 pazienti (19,8%) trattati con marstacimab valutabili per ADA hanno sviluppato ADA. Gli ADA sono stati transitori nel 61% (14/23) e persistenti nel 39% (9/23) dei pazienti ADA-positivi, a indicare un profilo ADA transitorio nella maggior parte dei pazienti. I titoli ADA si sono risolti in 22/23 pazienti (95,7%) entro la fine dello studio. Anticorpi neutralizzanti (Nab) si sono sviluppati in 6/116 pazienti (5,2%) trattati con marstacimab valutabili per l'ADA durante lo studio. I Nab erano transitori in tutti i pazienti e nessun paziente era Nab-positivo alla fine dello studio. Sebbene siano state registrate concentrazioni di marstacimab medie lievemente inferiori (all'incirca del 24-32%) in pazienti ADA-positivi rispetto ai pazienti ADA-negativi, le concentrazioni sono risultate ampiamente sovrapponibili tra questi 2 gruppi e non è stato identificato alcun effetto clinicamente significativo degli ADA, compresi i Nab, sulla sicurezza o sull'efficacia di marstacimab per tutta la durata del trattamento di 12 mesi. Nel complesso, il profilo di sicurezza di marstacimab è risultato simile tra i pazienti con ADA (inclusi Nab) e senza ADA.

Nello studio OLE di fase 3, solo uno dei 44 pazienti valutabili per ADA che hanno continuato a ricevere marstacimab per almeno 6 mesi è risultato persistentemente positivo per gli ADA.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Hympavzi in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento dell'emofilia A congenita e dell'emofilia B congenita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di marstacimab è stata determinata tramite analisi non compartmentale in partecipanti sani e pazienti affetti da emofilia A e B, nonché utilizzando un'analisi farmacocinetica di popolazione su un database composto da 213 partecipanti (150 pazienti emofilici e 63 partecipanti sani) che hanno ricevuto una volta alla settimana dosi per via sottocutanea (da 30 mg a 450 mg) o per via endovenosa (da 150 mg a 440 mg) di marstacimab.

Marstacimab ha mostrato una farmacocinetica non lineare con l'esposizione sistemica a marstacimab, misurata mediante AUC e C_{max}, aumentando in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità. Questo comportamento farmacocinetico non lineare è causato dalla disposizione del farmaco mediata

dal target (TMDD) e dall'eliminazione non lineare concentrazione-dipendente di marstacimab che si verifica quando marstacimab si lega al TFPI endoteliale.

Il rapporto medio di accumulo allo stato stazionario per marstacimab è stato di circa 3-4, rispetto all'esposizione alla prima dose dopo la somministrazione sottocutanea settimanale di 150 mg e 300 mg. Si prevede che le concentrazioni di marstacimab allo stato stazionario vengano raggiunte entro circa 60 giorni, ovvero entro l'8^a o la 9^a dose sottocutanea quando somministrato una volta alla settimana. Per marstacimab 150 mg somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana, stime di popolazione di C_{max,ss}, C_{min,ss} e C_{avg,ss} medie per adulti e adolescenti sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Concentrazioni plasmatiche di marstacimab allo stato stazionario dopo somministrazione per via sottocutanea una volta alla settimana di 150 mg (con una dose di carico di 300 mg per via sottocutanea)

Parametro	Adulti	Adolescenti
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 _{avg,ss} (ng/mL)	16 500 (81,2%)	32 100 (49,5%)

- I dati sono presentati come media aritmetica (%CV).
- C_{min,ss} = concentrazione plasmatica minima allo stato stazionario; C_{max,ss} = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; C_{avg,ss} = concentrazione plasmatica media allo stato stazionario

Assorbimento

A seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di marstacimab a pazienti emofilici, il T_{max} mediano variava da 23 a 59 ore. La biodisponibilità di marstacimab dopo la somministrazione sottocutanea è stata stimata pari a circa il 71% mediante il modello farmacocinetico di popolazione. Non sono state osservate differenze rilevanti nella biodisponibilità di marstacimab tra braccio, coscia e addome.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di marstacimab nei pazienti emofilici è stato di 8,6 L sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione. Questa limitata distribuzione extravascolare suggerisce che marstacimab sia limitato allo spazio intravascolare.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi sul metabolismo con marstacimab. Analogamente ad altre proteine terapeutiche con pesi molecolari superiori al cut-off di filtrazione glomerulare, si prevede che marstacimab subisca catabolismo proteolitico e clearance mediata dai recettori. Inoltre, sulla base della TMDD, si prevede che marstacimab venga eliminato anche mediante clearance mediata dal bersaglio come formazione del complesso marstacimab/TFPI.

Eliminazione

Non sono stati condotti studi sull'escrezione con marstacimab. In base al peso molecolare, si prevede che marstacimab subisca una degradazione catabolica e non è previsto che venga eliminato a livello renale. Marstacimab viene eliminato attraverso meccanismi lineari e non lineari. A seguito di dosi sottocutanee multiple e sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance lineare di marstacimab è stata di circa 0,019 L/ora. L'emivita effettiva media allo stato stazionario di marstacimab è stata stimata all'incirca in 16-18 giorni sia per gli adulti sia per gli adolescenti e in tutti i gruppi di dose.

Popolazioni speciali

Peso corporeo, fascia di età, etnia e tipo di emofilia

Sebbene il peso costituisse una covariata importante per descrivere la farmacocinetica di marstacimab, non è richiesta alcuna modifica del dosaggio in base al peso nei pazienti con peso ≥ 35 kg. La clearance (CL) di marstacimab era inferiore del 29% negli adolescenti (da 12 a < 18 anni) rispetto agli adulti (almeno 18 anni). Dopo aggiustamento per il peso, si è stimato che la CL (L/ora/kg) negli adolescenti fosse inferiore di circa il 3% rispetto a quella degli adulti, indicando che il peso è responsabile della maggior parte delle differenze nella CL. Questa differenza nella PK non si è tradotta in una differenza clinicamente rilevante nei livelli a valle del marcitore farmacodinamico del picco di trombina tra i 2 gruppi.

L'impatto del tipo di emofilia sulla farmacocinetica di marstacimab non è risultato clinicamente rilevante nella popolazione di pazienti.

L'etnia (asiatica vs non asiatica) non è stata identificata come una covariata che influenza la farmacocinetica di marstacimab. La clearance di marstacimab aggiustata per il peso è stata superiore del 32% nei pazienti asiatici rispetto ai pazienti non asiatici. Questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Non ci sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nell'esposizione a marstacimab in altre etnie.

Gli studi clinici su marstacimab non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per determinare se vi siano differenze nell'esposizione rispetto ai pazienti più giovani.

Compromissione renale

La clearance renale non è considerata importante per l'eliminazione dei mAb a causa delle loro grandi dimensioni e della filtrazione inefficiente attraverso il glomerulo. Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di marstacimab.

Tutti i pazienti affetti da emofilia A e B nell'analisi farmacocinetica di popolazione avevano una funzione renale normale ($N = 129$; eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m 2) o compromissione renale lieve ($N = 21$; eGFR da 60 a 89 mL/min/1,73 m 2). Una compromissione renale lieve non ha influenzato la farmacocinetica di marstacimab. Non ci sono dati disponibili sull'uso di marstacimab in pazienti con compromissione renale moderata o severa.

Marstacimab è un anticorpo monoclonale e viene eliminato tramite catabolismo e non per escrezione renale e non si prevede che sia necessaria una modifica della dose per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla PK di marstacimab, poiché generalmente non è considerato clinicamente rilevante per i mAb.

Tutti i pazienti affetti da emofilia A e B negli studi clinici avevano una funzione epatica normale ($N = 135$; bilirubina totale e AST \leq ULN) o compromissione epatica lieve ($N = 15$; bilirubina totale $>$ 1 volta a $\leq 1,5$ volte l'ULN). Una compromissione epatica lieve non ha influenzato la farmacocinetica di marstacimab. Non ci sono dati disponibili sull'uso di marstacimab in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Marstacimab è un anticorpo monoclonale e viene eliminato tramite catabolismo e non metabolismo epatico e non si prevede che sia necessaria una modifica della dose per i pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo basati sulla tossicità per dosi ripetute, inclusi gli endpoint di farmacologia di sicurezza, e tolleranza locale. Nei ratti, dopo iniezione sottocutanea, sono state osservate infiltrazione cellulare mista reversibile, emorragia e necrosi nelle sedi di iniezione. Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale di cancerogenicità, mutagenicità o effetti sullo sviluppo embrio-fetale.

Compromissione della fertilità

Marstacimab non ha influenzato la fertilità o lo sviluppo embrionale iniziale quando somministrato come dose ripetuta a ratti maschi a dosi fino a 1 000 mg/kg/dose e con un margine di esposizione pari a 212 volte l'esposizione AUC con una dose clinica settimanale di 300 mg somministrata per via sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato

L-istidina

L-istidina monocloridrato

Polisorbato 80 (E433)

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Conservare la siringa preriempita o la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale può essere rimosso dal frigorifero e conservato nella sua confezione originale per un unico periodo di massimo 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Il medicinale non deve essere ricollocato in frigorifero. Prima della fine di questo periodo di conservazione a temperatura ambiente, il medicinale deve essere utilizzato o eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni astuccio in cartone contiene una siringa preriempita monodose (vetro di tipo I) con un tappo dello stantuffo (elastomero clorobutilico) e un ago in acciaio inossidabile da 27 Gauge, ago fisso da ½ pollice con protezione dell'ago (elastomero termoplastico).

Ciascuna siringa preriempita contiene 1 mL di soluzione iniettabile.

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni astuccio in cartone contiene una penna preriempita monodose.

La siringa all'interno della penna è realizzata in vetro di tipo I con tappo dello stantuffo (elastomero clorobutilico) e un ago in acciaio inossidabile da 27 Gauge, ago fisso da ½ pollice con protezione dell'ago (elastomero termoplastico).

Ciascuna penna preriempita contiene 1 mL di soluzione iniettabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Non agitare.

Per un'注射 più confortevole, lasciare che il medicinale si riscaldi fino alla temperatura ambiente nell'astuccio in cartone protetto dalla luce diretta del sole per circa 15-30 minuti.

Ispezionare visivamente la soluzione prima dell'uso. Hympavzi è una soluzione limpida e da incolore a giallo chiaro. Non utilizzare se il medicinale è torbido, giallo scuro o contiene scaglie o particelle.

Istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione del medicinale sono fornite nel foglio illustrativo e nelle "Istruzioni per l'uso".

Hympavzi non contiene conservanti; pertanto, le quantità non utilizzate devono essere smaltite.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Hympavzi in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato della scheda del paziente, compresi i mezzi di comunicazione e le modalità di distribuzione.

- La scheda del paziente ha lo scopo di informare i pazienti sull'uso sicuro di marstacimab e sui rischi importanti associati al farmaco. La scheda del paziente deve essere condivisa con gli operatori sanitari (HCP) del paziente per informarli che il paziente è in trattamento con marstacimab e del rischio di eventi tromboembolici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui Hympavzi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/i caregiver che si prevede prescrivano, utilizzino o supervisionino la somministrazione di Hympavzi abbiano accesso alla/ricevano la scheda del paziente. La scheda del paziente sarà tradotta nella lingua locale per garantire la comprensione da parte operatori sanitari e pazienti delle misure di mitigazione proposte:

La scheda del paziente:

- Ha lo scopo di informare i pazienti sull'uso sicuro di marstacimab e sui rischi importanti associati al farmaco.
- Il paziente deve mostrare la scheda al medico o all'infermiere ogni volta che ha un appuntamento o si reca al pronto soccorso per ricevere assistenza.
- Ha lo scopo di informare gli operatori sanitari che il paziente è in cura con marstacimab.
- Ricorda ai pazienti il rischio di tromboembolia durante il trattamento con marstacimab.
- Ricorda al paziente quando e come rivolgersi a un medico qualora manifestasse qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
- Ricorda ai pazienti quando e come segnalare segni e sintomi rilevanti di tromboembolia.
- Riporta i recapiti del medico che ha prescritto marstacimab al paziente e i contatti di emergenza.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO IN CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
marstacimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 150 mg di marstacimab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Disodio edetato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, Polisorbato 80, Saccarosio, Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Non agitare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Sollevarre qui per aprire.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1874/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile
marstacimab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO IN CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
marstacimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una penna preriempita contiene 150 mg di marstacimab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Disodio edetato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, Polisorbato 80, Saccarosio, Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Non agitare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Sollevarre qui per aprire.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1874/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile
marstacimab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita marstacimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino affidato alle sue cure. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hympavzi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hympavzi
3. Come usare Hympavzi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hympavzi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hympavzi e a cosa serve

Hympavzi contiene il principio attivo marstacimab. Marstacimab è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina progettato per riconoscere e legarsi a un bersaglio specifico nell'organismo chiamato inibitore della via del fattore tissutale (TFPI).

Hympavzi è un medicinale utilizzato per prevenire o ridurre il sanguinamento nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni, di peso pari o superiore a 35 kg, con:

- emofilia A grave (deficit congenito del fattore VIII, quando il livello del fattore VIII nel sangue è inferiore all'1%) che non hanno sviluppato inibitori del fattore VIII oppure
- emofilia B grave (deficit congenito del fattore IX, quando il livello del fattore IX nel sangue è inferiore all'1%) che non hanno sviluppato inibitori del fattore IX.

L'emofilia A è un disturbo della coagulazione ereditario causato dalla mancanza del fattore VIII. L'emofilia B è un disturbo della coagulazione ereditario causato dalla mancanza del fattore IX. Il fattore VIII e il fattore IX sono proteine per la coagulazione del sangue per fermare qualsiasi sanguinamento. Alcuni pazienti affetti da emofilia possono sviluppare inibitori del fattore VIII o del fattore IX (anticorpi nel sangue che agiscono contro i prodotti sostitutivi del fattore VIII o del fattore IX e ne impediscono il corretto funzionamento).

Il principio attivo contenuto in Hympavzi, marstacimab, riconosce e si lega alla TFPI, una proteina che impedisce l'eccessiva coagulazione del sangue. Legandosi alla TFPI, marstacimab ne limita l'efficacia del funzionamento, favorendo la formazione di trombina (una proteina che svolge un ruolo fondamentale nella coagulazione del sangue in caso di lesione o danno a carico dell'organismo). Questo aiuta ad aumentare la coagulazione e ad arrestare il sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hympavzi

Non usi Hympavzi

- se è allergico a marstacimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se non è sicuro di essere allergico, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Hympavzi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Hympavzi.

Prima di iniziare a usare Hympavzi, è molto importante parlare con il medico dell'uso di altri prodotti a base di fattore VIII e fattore IX (prodotti che aiutano la coagulazione del sangue, ma agiscono in modo diverso da Hympavzi) durante l'utilizzo di Hympavzi. Potrebbe essere necessario utilizzare altri prodotti a base di fattore VIII o fattore IX per trattare episodi di sanguinamento durante terapia/trattamento con Hympavzi. Segua attentamente le istruzioni del medico riguardo a quando e come utilizzare questi prodotti a base di fattore VIII o fattore IX durante l'utilizzo di Hympavzi.

Coaguli di sangue (eventi tromboembolici)

Hympavzi aumenta la facilità con cui il sangue coagula e può causare coaguli di sangue nei vasi sanguigni (i cosiddetti eventi tromboembolici). I coaguli di sangue possono essere pericolosi per la vita. Si rivolga al medico se in passato ha avuto problemi di coaguli di sangue o se presenta una condizione che aumenta il rischio di coaguli di sangue. Questo include se lei:

- ha una storia di malattia coronarica (malattia cardiaca causata dal restringimento o dall'ostruzione di vasi sanguigni che portano sangue al muscolo cardiaco);
- ha una storia di malattia ischemica (flusso di sangue ridotto a causa del restringimento o dell'ostruzione di vasi sanguigni);
- ha una storia di coaguli di sangue nelle vene o nelle arterie;
- presenta una condizione genetica che aumenta il rischio di coagulazione del sangue (come il fattore V Leiden);
- è costretto a letto, immobilizzato o in piedi per molto tempo;
- è obeso (sovrapeso);
- è un fumatore;
- presenta infezioni gravi;
- presenta sepsi (avvelenamento del sangue);
- presenta lesioni da trauma o schiacciamento;
- ha il cancro.

Smetta di usare Hympavzi e si rivolga immediatamente a un medico se nota qualsiasi sintomo di un possibile coagulo di sangue, inclusi i seguenti effetti indesiderati:

- gonfiore o dolore alle braccia o alle gambe
- arrossamento o alterazione del colore delle braccia o delle gambe
- respiro corto
- dolore al petto o alla parte superiore della schiena
- battito cardiaco accelerato
- sangue nell'espettorato
- sensazione di svenimento
- mal di testa
- intorpidimento della faccia
- dolore o gonfiore agli occhi
- problemi alla vista

Reazioni allergiche

In persone che utilizzavano Hympavzi sono stati osservati sintomi di una reazione allergica. Smetta di usare Hympavzi e richieda immediatamente assistenza medica se manifesta sintomi di una possibile grave reazione allergica, inclusi i seguenti:

- eruzione cutanea, orticaria, prurito generalizzato
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- difficoltà di respirazione o deglutizione
- capogiro

Bambini di età inferiore a 12 anni

Hympavzi non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 1 anno e non è raccomandato in soggetti di età inferiore a 12 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono ancora noti in questa popolazione.

Altri medicinali e Hympavzi

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Se è in grado di rimanere incinta, deve utilizzare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) efficace durante il trattamento con Hympavzi e per almeno 1 mese dopo l'ultima iniezione.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di utilizzare questo medicinale. Il medico valuterà il beneficio derivante dall'utilizzo di Hympavzi rispetto al rischio per il feto.

Se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico se interrompere l'allattamento o interrompere l'utilizzo di Hympavzi. Il medico valuterà il beneficio derivante dall'utilizzo di Hympavzi rispetto ai benefici per il lattante.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Hympavzi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Hympavzi contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Hympavzi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come usare Hympavzi

Il trattamento sarà avviato sotto la supervisione di un medico qualificato per la cura dei pazienti affetti da emofilia. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

Il suo operatore sanitario le fornirà istruzioni per interrompere il trattamento in corso nel passaggio da farmaci a base di fattori o non a base di fattori a Hympavzi. Contatti il suo operatore sanitario se non sa come procedere.

Se è gravemente malato o deve sottoporsi a un intervento chirurgico importante, comunichi al suo operatore sanitario che sta utilizzando Hympavzi.

Tenere un registro

Ogni volta che usa Hympavzi, registri il nome e il numero di lotto del medicinale.

Come viene somministrato Hympavzi

- Hympavzi viene somministrato tramite iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- Per un'iniezione più confortevole, Hympavzi può essere fatto riscaldare a temperatura ambiente nella confezione lontano dalla luce solare diretta per circa 15-30 minuti prima dell'uso. Hympavzi non deve essere riscaldato in nessun altro modo. Ad esempio, non deve essere riscaldato in acqua calda o nel microonde.

Prima di usare la siringa per la prima volta, il medico, l'infermiere o il farmacista mostreranno a lei e/o al suo caregiver come iniettare Hympavzi. **Se si inietta da solo Hympavzi o se l'iniezione viene eseguita dal suo caregiver, lei o il suo caregiver deve leggere attentamente e seguire le istruzioni per l'uso dettagliate riportate sul retro di questo foglio.**

Dove iniettare Hympavzi

- Il medico o l'infermiere mostrerà a lei e/o al suo caregiver in quali aree del corpo deve essere iniettato Hympavzi. Il posto migliore per somministrare Hympavzi è l'area della pancia (addome) o la coscia. Le iniezioni nella parte superiore del braccio devono essere eseguite solo da un caregiver, da un medico, da un infermiere o da un farmacista.
- La sede di iniezione deve essere cambiata a ogni iniezione.
- Se è necessaria più di un'iniezione per somministrare una dose completa, ciascuna iniezione deve essere eseguita in una sede diversa.
- Se sta assumendo altri medicinali che devono essere iniettati sotto la pelle, queste iniezioni devono essere eseguite in una sede diversa.

Quanto Hympavzi usare

Il trattamento inizierà con una dose di carico che sarà poi seguita da una dose di mantenimento somministrata ogni settimana:

- Dose di carico (una dose iniziale superiore per aumentare rapidamente i livelli nel corpo): la dose raccomandata è 300 mg.
- Dose di mantenimento: la dose raccomandata è 150 mg.

Deve usare questo medicinale una volta alla settimana (a qualsiasi ora del giorno) nello stesso giorno ogni settimana.

Deve annotare in quale giorno della settimana usa Hympavzi per ricordarsi di iniettare il medicinale una volta alla settimana.

A seconda della sua risposta a Hympavzi, il medico potrebbe modificare la dose di mantenimento secondo necessità, fino a un massimo di 300 mg a settimana.

Uso negli adolescenti

Hympavzi può essere utilizzato negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. Un adolescente può autoiniettarsi il medicinale previo consenso del medico o dell'infermiere che ha in cura l'adolescente e del genitore o del caregiver e dopo essere stato istruito sulla procedura.

Se usa più Hympavzi di quanto deve

Se ha usato più Hympavzi di quanto avrebbe dovuto, informi immediatamente il medico. Potrebbe essere a rischio di sviluppare effetti indesiderati come coaguli di sangue e richiedere cure mediche. Usi sempre Hympavzi esattamente come le ha detto il medico e se non ne è sicuro consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di usare Hympavzi

- Se dimentica la dose programmata, inietti la dose dimenticata il prima possibile prima del giorno della dose successiva programmata. Quindi continua a iniettare il medicinale come previsto. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se dimentica due dosi programmate di seguito (ovvero, se sono trascorsi più di 13 giorni dall'ultima iniezione), contatti il medico il prima possibile e chieda cosa fare.
- Se non è sicuro di cosa fare, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Hympavzi

Non smetta di usare Hympavzi senza parlare con il medico. Se smette di usare Hympavzi, potrebbe non essere più protetto dai sanguinamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Hympavzi potrebbe causare un'eruzione cutanea (segnalata in fino a 1 persona su 100), che potrebbe essere grave. Contatti immediatamente il medico se ha un'eruzione cutanea intensa; alcune eruzioni cutanee potrebbero essere gravi. Non usi nuovamente Hympavzi finché non avrà parlato con il suo medico in merito all'eruzione cutanea.

Hympavzi può causare coaguli di sangue (tromboembolia) (osservati in fino a 1 persona su 100). Smetta di usare Hympavzi e contatti immediatamente il medico se nota qualsiasi segno o sintomo di un possibile coagulo di sangue. Consulti il paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di usare Hympavzi" per un elenco dei possibili sintomi di un coagulo di sangue (evento tromboembolico).

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- una reazione nell'area in cui viene effettuata l'iniezione (compresi prurito, gonfiore, arrossamento, dolore, livido, indurimento)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- pressione del sangue elevata
- prurito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hympavzi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa preriempita e sull'astuccio in cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Conservi la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Hympavzi può essere rimosso dal frigorifero e conservato nella confezione originale per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Non ricollochi Hympavzi in frigorifero dopo averlo tenuto a temperatura ambiente. Se Hympavzi è stato a temperatura ambiente per più di 7 giorni, lo getti anche se contiene medicinale non utilizzato.

Non agitare.

Rimuovere Hympavzi dal frigorifero prima dell'uso. Per un'iniezione più confortevole, Hympavzi può essere fatto riscaldare a temperatura ambiente nella confezione per circa 15-30 minuti lontano dalla luce solare diretta prima dell'uso.

Prima di usare il medicinale, controlli la soluzione per escludere la presenza di particelle o alterazione del colore. Non usi il medicinale se nota che è torbido, di colore giallo scuro o contiene scaglie o particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hympavzi

- Il principio attivo è marstacimab.
- Gli altri componenti sono disodio edetato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, polisorbato 80 (E 433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Hympavzi contiene polisorbato 80" e "Hympavzi contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Hympavzi e contenuto della confezione

Hympavzi è una soluzione iniettabile (iniezione) limpida e da incolore a giallo chiaro in una siringa preriempita.

Ogni confezione di Hympavzi contiene 1 siringa preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Tel.: +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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

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

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

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

Κόπρος

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

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO
Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Queste Istruzioni per l'uso contengono informazioni su come iniettare Hympavzi.

Legga attentamente le presenti Istruzioni per l'uso prima di usare la siringa preriempita di Hympavzi e ogni volta che riceve una nuova fornitura di medicinale poiché potrebbero essere state aggiunte nuove informazioni.

Il medico, l'infermiere o il farmacista dovrebbero mostrare a lei o al suo caregiver come preparare e iniettare una dose di Hympavzi nel modo corretto prima del primo utilizzo.

Non si pratichi un'iniezione né inietti il medicinale ad altri finché non le è stato mostrato come iniettare Hympavzi.

Informazioni importanti

- Ciascuna siringa preriempita di Hympavzi è una siringa preriempita monodose (chiamata "siringa" nelle presenti Istruzioni per l'uso). La siringa preriempita di Hympavzi contiene 150 mg di Hympavzi per iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- **Non** inietti Hympavzi in una vena o in un muscolo.
- **Non** agiti Hympavzi.
- Come aiuto per ricordare quando iniettare Hympavzi, può segnare in anticipo sul calendario i giorni di somministrazione. Contatti il medico, l'infermiere o il farmacista se lei o il suo caregiver ha domande sul modo corretto di iniettare Hympavzi.

Come conservare Hympavzi

- Conservi le quantità inutilizzate di Hympavzi in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congeli Hympavzi. Conservi Hympavzi nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce diretta.
- Se necessario, Hympavzi può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente fino a 30 °C per un massimo di 7 giorni. **Non** usi Hympavzi se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni. Getti (smaltisca) qualsiasi quantità di Hympavzi che è stata conservata a temperatura ambiente per più di 7 giorni.
- **Non** usi il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla siringa preriempita di Hympavzi.
- **Conservi Hympavzi e tutti gli altri medicinali fuori dalla portata dei bambini.**

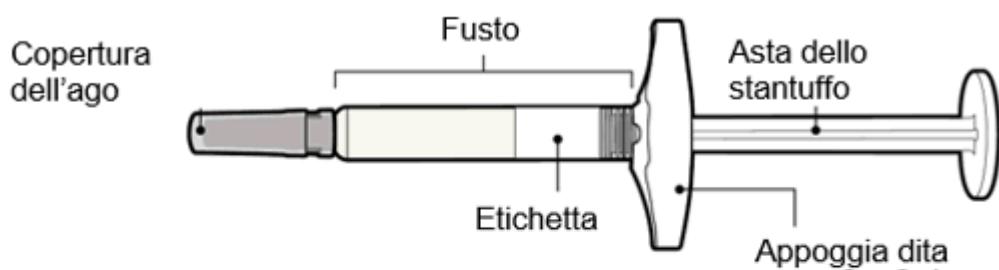
Materiali necessari per eseguire l'iniezione di Hympavzi

Collochi i seguenti materiali su una superficie piana e pulita:

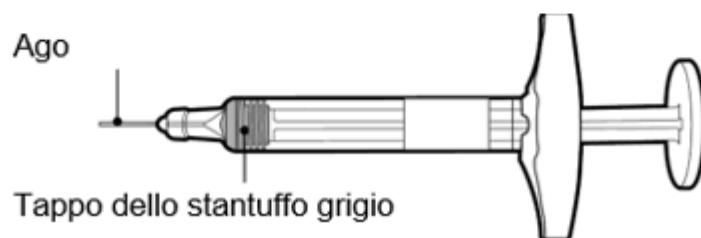
- 1 siringa preriempita di Hympavzi.
- 1 tampone imbevuto di alcol (non incluso).
- 1 batuffolo di cotone o garza (non incluso).
- 1 contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti in cui gettare le siringhe (non incluso).

Tenga sempre la siringa preriempita di Hympavzi dal fusto per evitare danni.

PRIMA dell'uso della siringa preriempita di Hympavzi:



DOPO l'uso della siringa preriempita di Hympavzi:



Passaggi di preparazione

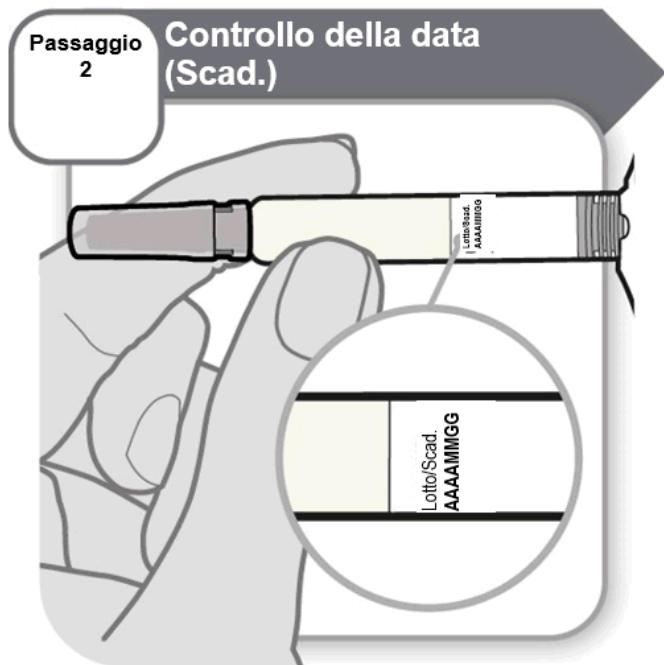
Passaggio 1: preparazione iniziale

- **Rimuova la siringa dal suo astuccio e la tenga lontana dalla luce solare diretta.**
- **Si assicuri che il nome Hympavzi sia riportato sull'astuccio e sull'etichetta della siringa.**
- **Controlli la siringa** per escludere la presenza di eventuali danni visibili come crepe o perdite.
- **Lavi e asciughi le mani.**
- **Non rimuova la copertura dell'ago fino a quando non sarà pronto per eseguire l'iniezione.**
- **Getti (smaltisca)** la siringa se è danneggiata o se la siringa o l'astuccio che la contiene sono caduti.
- **Non** usi la siringa se:
 - è stata conservata alla luce diretta. L'esposizione alla luce ambientale durante la preparazione della dose e l'iniezione è accettabile;
 - è stata congelata o scongelata oppure è rimasta fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
- **Non** agiti la siringa. L'agitazione può danneggiare Hympavzi.

Nota: per un'iniezione più confortevole, lasci che la siringa si riscaldi a temperatura ambiente nell'astuccio per circa 15-30 minuti lontano dalla luce solare diretta.

Non usi altri metodi per riscaldare la siringa, come un forno a microonde o acqua calda.

Passaggio 2: controllo della data (Scad.)



- **Controlli** la data di scadenza (Scad.) stampata sull'etichetta della siringa.
- **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.

Passaggio 3: controllo del medicinale



- Inclini **delicatamente** la siringa in avanti e all'indietro.
- **Osservi** attentamente il medicinale nella siringa.
 - Il medicinale deve essere limpido e da incolore a giallo chiaro.
 - **Non** usi la siringa se il medicinale è torbido, giallo scuro o contiene scaglie o particelle.

Nota: la presenza di bolle d'aria è normale.

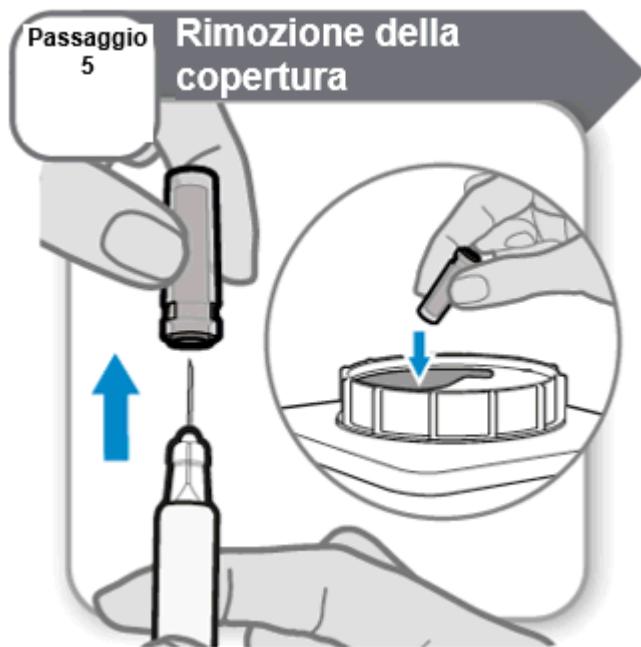
Se ha domande in merito medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Passaggio 4: selezione e pulizia della sede di iniezione



- **Scelga** una sede di iniezione nell'area dello stomaco (addome) o della coscia, a meno che il medico, l'infermiere o il farmacista non le abbia suggerito una sede diversa. Hympavzi può anche essere iniettato nella parte superiore del braccio solo da un medico, un infermiere, un farmacista o un caregiver. Tenersi ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- **Cambi** la sede di iniezione ogni volta che esegue un'iniezione di Hympavzi. È possibile utilizzare la stessa area del corpo, ma è importante assicurarsi di scegliere una sede di iniezione diversa in quell'area.
- **Pulisca** la sede di iniezione con acqua e sapone o, se opportuno, con un batuffolo imbevuto di alcol.
- **Lasci** asciugare la parte. **Non** tocchi la sede di iniezione pulita e non sventoli né soffi sopra la parte.
- **Non** inietti Hympavzi in aree ossee o in aree della pelle contuse, rosse, doloranti o indurite. Eviti di eseguire l'iniezione in aree con cicatrici o smagliature.
- **Non** inietti Hympavzi in una vena o in un muscolo.
- **Non** inietti Hympavzi attraverso i vestiti.

Passaggio 5: rimozione della copertura



- **Tenga** la siringa per il fusto.
- **Rimuova** con attenzione la copertura dell'ago tirando in direzione rettilinea.
- **Metta** immediatamente la copertura dell'ago in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti. Non ne avrà più bisogno.
- **Non** tocchi l'ago e si assicuri che non entri in contatto con alcuna superficie.

Nota: è normale vedere alcune gocce di medicinale sulla punta dell'ago.

Attenzione: maneggi la siringa con cura per evitare lesioni accidentali da ago.

Procedura di iniezione

Passaggio 6: inserimento dell'ago

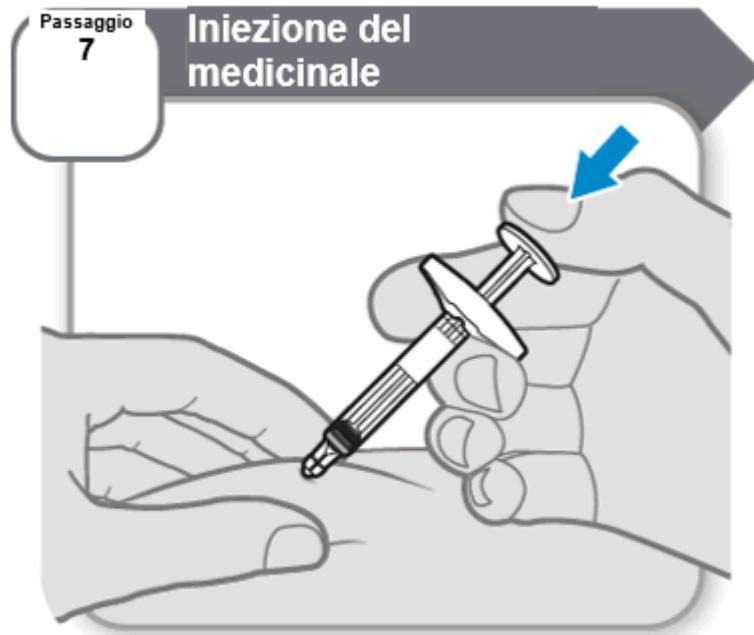


- **Sollevi** un lembo di pelle tra il pollice e le dita per creare una superficie solida.
- **Inserisca** l'ago fino in fondo nella pelle, a un angolo di 45°, come mostrato.

Tenga la pelle sollevata durante tutta l'iniezione.

Attenzione: se cambia idea su dove effettuare l'iniezione dopo aver inserito l'ago nella pelle, dovrà gettare via (smaltire) la siringa e procurarsi una nuova siringa preriempita di Hympavzi.

Passaggio 7: iniezione del medicinale



- **Spinga** completamente l'asta dello stantuffo esercitando una pressione lenta e costante, fino allo svuotamento del fusto.

Nota: si consiglia di contare lentamente fino a 5 dopo che l'asta dello stantuffo è stata completamente spinta verso il basso prima di rimuovere l'ago dalla pelle.

Passaggio 8: rimozione dell'ago



- **Estratta** l'ago dalla pelle mantenendo la stessa angolazione con cui è stato inserito.

Nota: se vede una piccola goccia di medicinale sulla pelle, aspetti un po' di più prima di rimuovere l'ago all'iniezione successiva.

Passaggio 9: controllo della siringa



- **Controlli** la siringa per assicurarsi che il tappo grigio dello stantuffo sia nella posizione mostrata.

Se il tappo grigio dello stantuffo non è nella posizione mostrata, non è stata somministrata una dose completa. Chieda aiuto al medico, all'infermiere o al farmacista.

Mai reinserire l'ago.

Non inietti un'altra dose.

Passaggio 10: dopo l'iniezione



- Se vede una goccia di sangue, **prema** leggermente sulla sede dell'iniezione per alcuni secondi con un batuffolo di cotone pulito o una garza.
- **Non** strofini l'area.

Nota: se il sanguinamento non si arresta, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Passaggio 11: smaltimento



- **Metta** la siringa usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti come indicato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista e in conformità alle leggi locali in materia di salute e sicurezza.

Non riposiziona la copertura sull'ago.

- **Non** getti (smaltisca) le siringhe nei rifiuti domestici.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita marstacimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino affidato alle sue cure. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hympavzi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hympavzi
3. Come usare Hympavzi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hympavzi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hympavzi e a cosa serve

Hympavzi contiene il principio attivo marstacimab. Marstacimab è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina progettato per riconoscere e legarsi a un bersaglio specifico nell'organismo chiamato inibitore della via del fattore tissutale (TFPI).

Hympavzi è un medicinale utilizzato per prevenire o ridurre il sanguinamento in pazienti di età pari o superiore a 12 anni, di peso pari o superiore a 35 kg, con:

- emofilia A grave (deficit congenito del fattore VIII, quando il livello del fattore VIII nel sangue è inferiore all'1%) che non hanno sviluppato inibitori del fattore VIII oppure
- emofilia B grave (deficit congenito del fattore IX, quando il livello del fattore IX nel sangue è inferiore all'1%) che non hanno sviluppato inibitori del fattore IX.

L'emofilia A è un disturbo della coagulazione ereditario causato dalla mancanza del fattore VIII. L'emofilia B è un disturbo della coagulazione ereditario causato dalla mancanza del fattore IX. Il fattore VIII e il fattore IX sono proteine per la coagulazione del sangue per fermare qualsiasi sanguinamento. Alcuni pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da emofilia A o B possono sviluppare inibitori del fattore VIII o del fattore IX (anticorpi nel sangue che agiscono contro i prodotti sostitutivi del fattore VIII o del fattore IX impedendone il corretto funzionamento).

Il principio attivo contenuto in Hympavzi, marstacimab, riconosce e si lega alla TFPI, una proteina che impedisce l'eccessiva coagulazione del sangue. Legandosi alla TFPI, marstacimab ne riduce l'efficacia del funzionamento, favorendo la formazione di trombina (una proteina che svolge un ruolo fondamentale nella coagulazione del sangue in caso di lesioni o danni a carico dell'organismo). Questo aiuta ad aumentare la coagulazione e ad arrestare il sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hympavzi

Non usi Hympavzi

- se è allergico a marstacimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se non è sicuro di essere allergico, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Hympavzi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Hympavzi.

Prima di iniziare a usare Hympavzi, è molto importante parlare con il medico dell'uso di altri prodotti a base di fattore VIII e fattore IX (prodotti che aiutano la coagulazione del sangue, ma agiscono in modo diverso da Hympavzi) durante l'utilizzo di Hympavzi. Potrebbe essere necessario utilizzare altri prodotti a base di fattore VIII o fattore IX per trattare episodi di sanguinamento durante terapia/trattamento con Hympavzi. Segua attentamente le istruzioni del medico riguardo a quando e come utilizzare questi prodotti a base di fattore VIII o fattore IX durante l'utilizzo di Hympavzi.

Coaguli di sangue (eventi tromboembolici)

Hympavzi aumenta la facilità con cui il sangue coagula e può causare coaguli di sangue nei vasi sanguigni (i cosiddetti eventi tromboembolici). I coaguli di sangue possono essere pericolosi per la vita. Si rivolga al medico se in passato ha avuto problemi di coaguli di sangue o se presenta una condizione che aumenta il rischio di coaguli di sangue. Questo include se lei:

- ha una storia di malattia coronarica (malattia cardiaca causata dal restringimento o dall'ostruzione di vasi sanguigni che portano sangue al muscolo cardiaco);
- ha una storia di malattia ischemica (flusso di sangue ridotto a causa del restringimento o dell'ostruzione di vasi sanguigni);
- ha una storia di coaguli di sangue nelle vene o nelle arterie;
- ha una condizione genetica che aumenta il rischio di coagulazione del sangue (come il fattore V Leiden);
- è costretto a letto, immobilizzato o in piedi per molto tempo;
- è obeso (sovrapeso);
- è un fumatore;
- presenta infezioni gravi;
- presenta sepsi (avvelenamento del sangue);
- presenta lesioni da trauma o schiacciamento;
- ha il cancro.

Smetta di usare Hympavzi e si rivolga immediatamente a un medico se nota qualsiasi sintomo di un possibile coagulo di sangue, inclusi i seguenti effetti indesiderati:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• gonfiore o dolore alle braccia o alle gambe• arrossamento o alterazione del colore delle braccia o delle gambe• respiro corto• dolore al petto o alla parte superiore della schiena• battito cardiaco accelerato• sangue nell'espettorato | <ul style="list-style-type: none">• sensazione di svenimento• mal di testa• intorpidimento della faccia• dolore o gonfiore agli occhi• problemi alla vista |
|--|--|

Reazioni allergiche

In persone che utilizzavano Hympavzi sono stati osservati sintomi di una reazione allergica. Smetta di usare Hympavzi e richieda immediatamente assistenza medica se manifesta sintomi di una possibile grave reazione allergica, inclusi i seguenti:

- eruzione cutanea, orticaria, prurito generalizzato
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- difficoltà di respirazione o deglutizione
- capogiro

Bambini di età inferiore a 12 anni

Hympavzi non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 1 anno e non è raccomandato in soggetti di età inferiore a 12 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono ancora noti in questa popolazione.

Altri medicinali e Hympavzi

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Se è in grado di rimanere incinta, deve utilizzare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) efficace durante il trattamento con Hympavzi e per almeno 1 mese dopo l'ultima iniezione di Hympavzi.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico valuterà il beneficio derivante dall'utilizzo di Hympavzi rispetto al rischio per il feto.

Se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico se interrompere l'allattamento o interrompere l'utilizzo di Hympavzi. Il medico valuterà il beneficio derivante dall'utilizzo di Hympavzi rispetto ai benefici per il lattante.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Hympavzi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Hympavzi contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se presenta allergie note.

Hympavzi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Hympavzi

Il trattamento sarà avviato sotto la supervisione di un medico qualificato per la cura dei pazienti affetti da emofilia. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

Il suo operatore sanitario le fornirà istruzioni per interrompere il trattamento in corso nel passaggio da farmaci a base di fattori o non a base di fattori a Hympavzi. Contatti il suo operatore sanitario se non sa come procedere.

Se è gravemente malato o deve sottoporsi a un intervento chirurgico importante, comunichi al suo operatore sanitario che sta utilizzando Hympavzi.

Tenere un registro

Ogni volta che usa Hympavzi, registri il nome e il numero di lotto del medicinale.

Come viene somministrato Hympavzi

- Hympavzi viene somministrato tramite iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- Per un'iniezione più confortevole, Hympavzi può essere fatto riscaldare a temperatura ambiente nella confezione protetta dalla luce solare diretta per circa 15-30 minuti prima dell'uso. Hympavzi non deve essere riscaldato in nessun altro modo. Ad esempio, non deve essere riscaldato in acqua calda o nel microonde.

Prima di usare la penna per la prima volta, il medico, l'infermiere o il farmacista mostreranno a lei e/o al suo caregiver come iniettare Hympavzi. **Se si inietta da solo Hympavzi o se l'iniezione viene eseguita dal suo caregiver, lei o il suo caregiver deve leggere attentamente e seguire le istruzioni per l'uso dettagliate riportate sul retro di questo foglio.**

Dove iniettare Hympavzi

- Il medico o l'infermiere mostrerà a lei e/o al suo caregiver in quali aree del corpo deve essere iniettato Hympavzi. Il posto migliore per somministrare Hympavzi è l'area della pancia (addome) o la coscia. Le iniezioni nei glutei devono essere eseguite solo da un caregiver, da un medico, da un infermiere o un farmacista.
- La sede di iniezione deve essere cambiata a ogni iniezione.
- Se è necessaria più di un'iniezione per somministrare una dose completa, ciascuna iniezione deve essere eseguita in una sede diversa.
- Se sta assumendo altri medicinali che devono essere iniettati sotto la pelle, queste iniezioni devono essere eseguite in una sede diversa.

Quanto Hympavzi usare

Il trattamento inizierà con una dose di carico che sarà poi seguita da una dose di mantenimento somministrata ogni settimana:

- Dose di carico (una dose iniziale superiore per aumentare rapidamente i livelli nel corpo): la dose raccomandata è 300 mg.
- Dose di mantenimento: la dose raccomandata è 150 mg.

Deve usare questo medicinale una volta alla settimana (a qualsiasi ora del giorno) nello stesso giorno ogni settimana.

Deve annotare in quale giorno della settimana usa Hympavzi per ricordarsi di iniettare il medicinale una volta alla settimana.

A seconda della sua risposta a Hympavzi, il medico potrebbe modificare la dose di mantenimento secondo necessità, fino a un massimo di 300 mg a settimana.

Uso negli adolescenti

Hympavzi può essere utilizzato negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. Un adolescente può autoiniettarsi il medicinale previo consenso del medico o dell'infermiere che ha in cura l'adolescente e del genitore o del caregiver e dopo esser stato istruito sulla procedura.

Se usa più Hympavzi di quanto deve

Se ha usato più Hympavzi di quanto avrebbe dovuto, informi immediatamente il medico. Potrebbe essere a rischio di sviluppare effetti indesiderati come coaguli di sangue e richiedere cure mediche. Usi sempre Hympavzi esattamente come le ha detto il medico e se non ne è sicuro consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di usare Hympavzi

- Se dimentica la dose programmata, inietti la dose dimenticata il prima possibile prima del giorno della dose successiva programmata. Quindi continua a iniettare il medicinale come previsto. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se dimentica due dosi programmate di seguito (ovvero, se sono trascorsi più di 13 giorni dall'ultima iniezione), contatti il medico il prima possibile e chieda cosa fare.

- Se non è sicuro di cosa fare, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Hympavzi

Non smetta di usare Hympavzi senza parlare con il medico. Se smette di usare Hympavzi, potrebbe non essere più protetto dai sanguinamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Hympavzi potrebbe causare un'eruzione cutanea (segnalata in fino a 1 persona su 100), che potrebbe essere grave. Contatti immediatamente il medico se ha un'eruzione cutanea intensa; alcune eruzioni cutanee potrebbero essere gravi. Non usi nuovamente Hympavzi finché non avrà parlato con il suo medico in merito all'eruzione cutanea.

Hympavzi può causare coaguli di sangue (tromboembolia) (osservati in fino a 1 persona su 100). Smetta di usare Hympavzi e contatti immediatamente il medico se nota qualsiasi segno o sintomo di un possibile coagulo di sangue. Consulti il paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di usare Hympavzi" per un elenco dei possibili sintomi di un coagulo di sangue (evento tromboembolico).

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- una reazione nell'area in cui viene effettuata l'iniezione (compresi prurito, gonfiore, arrossamento, dolore, livido, indurimento)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- pressione del sangue elevata
- prurito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hympavzi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna preriempita e sull'astuccio in cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Conservi la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Hympavzi può essere rimosso dal frigorifero e conservato nella confezione originale per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Non ricollochi Hympavzi in frigorifero dopo averlo tenuto a temperatura ambiente. Se Hympavzi è stato a temperatura ambiente per più di 7 giorni, lo getti anche se contiene medicinale non utilizzato.

Non agitare.

Rimuovere Hympavzi dal frigorifero prima dell'uso. Per un'iniezione più confortevole, Hympavzi può essere fatto riscaldare a temperatura ambiente nella confezione per circa 15-30 minuti lontano dalla luce solare diretta prima dell'uso.

Prima di usare il medicinale, controlli la soluzione per escludere la presenza di particelle o alterazione del colore. Non usi il medicinale se nota che è torbido, di colore giallo scuro o contiene scaglie o particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hympavzi

- Il principio attivo è marstacimab.
- Gli altri componenti sono disodio edetato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, polisorbato 80 (E 433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Hympavzi contiene polisorbato 80" e "Hympavzi contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Hympavzi e contenuto della confezione

Hympavzi è una soluzione iniettabile (iniezione) limpida e da incolore a giallo chiaro in una penna preriempita.

Ogni confezione di Hympavzi contiene 1 penna preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO

Hympavzi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Queste Istruzioni per l'uso contengono informazioni su come iniettare Hympavzi.

Legga attentamente le presenti Istruzioni per l'uso prima di usare la penna preriempita di Hympavzi e ogni volta che riceve una nuova fornitura di medicinale, poiché potrebbero essere state aggiunte nuove informazioni.

Il medico, l'infermiere o il farmacista dovrebbero mostrare a lei o al suo caregiver come preparare e iniettare una dose di Hympavzi nel modo corretto prima del primo utilizzo.

Non si pratichi un'iniezione né inietti il medicinale ad altri finché non le è stato mostrato come iniettare Hympavzi

Informazioni importanti

- Ciascuna penna preriempita di Hympavzi è una penna preriempita monodose (chiamata "penna" nelle presenti Istruzioni per l'uso). La penna preriempita di Hympavzi contiene 150 mg di Hympavzi per iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- **Non** inietti Hympavzi in una vena o in un muscolo.
- **Non** agiti Hympavzi.
- Come aiuto per ricordare quando iniettare Hympavzi, può segnare in anticipo sul calendario i giorni di somministrazione. Contatti il medico, l'infermiere o il farmacista se lei o il suo caregiver ha domande sul modo corretto di iniettare Hympavzi.

Come conservare Hympavzi

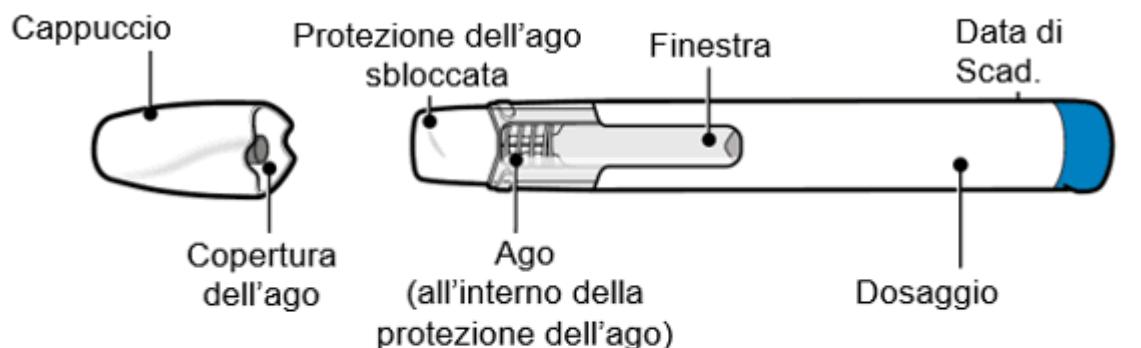
- Conservi le quantità inutilizzate di Hympavzi in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congeli Hympavzi. Conservi Hympavzi nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce diretta.
- Se necessario, Hympavzi può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente fino a 30 °C per un massimo di 7 giorni. **Non** usi Hympavzi se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni. Getti (smaltisca) qualsiasi quantità di Hympavzi che è stata conservata a temperatura ambiente per più di 7 giorni.
- **Non** usi il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla penna preriempita di Hympavzi.
- **Conservi Hympavzi e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.**

Materiali necessari per eseguire l'iniezione di Hympavzi

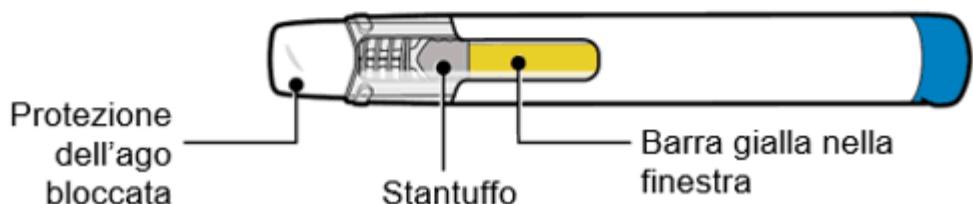
Collochi i seguenti materiali su una superficie piana e pulita:

- 1 penna preriempita di Hympavzi.
- 1 tampone imbevuto di alcol (non incluso).
- 1 batuffolo di cotone o garza (non incluso).
- 1 contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti in cui gettare la penna (non incluso).

PRIMA dell'uso della penna preriempita di Hympavzi:



DOPO l'uso della penna preriempita di Hympavzi:



Passaggi di preparazione

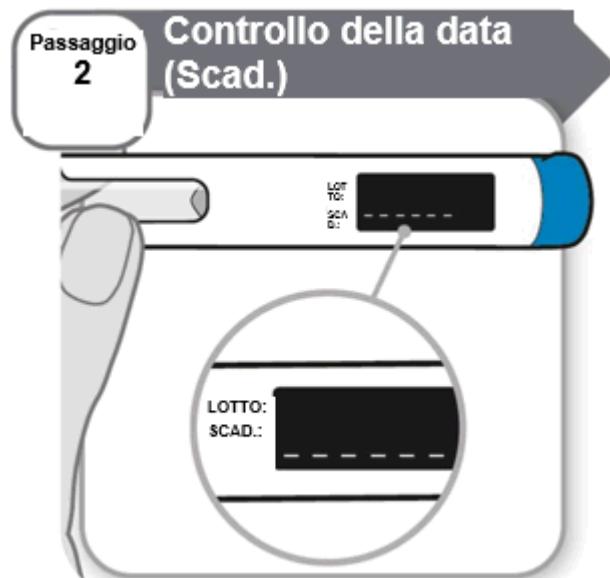
Passaggio 1: preparazione iniziale

- **Rimuova** la penna dal suo astuccio e la tenga lontana dalla luce solare diretta.
- **Si assicuri** che il nome Hympavzi sia riportato sull'astuccio e sull'etichetta della penna.
- **Controlli la penna** per escludere la presenza di eventuali danni visibili come crepe o perdite.
- **Lavi e asciughi** le mani.
- **Non rimuova il cappuccio fino a quando non sarà pronto per eseguire l'iniezione.**
- **Getti (smaltisca)** la penna se è danneggiata o se la penna o l'astuccio che la contiene sono caduti.
- **Non** usi la penna se:
 - è stata conservata alla luce diretta. L'esposizione alla luce ambientale durante la preparazione della dose e l'iniezione è accettabile;
 - è stata congelata o scongelata oppure è rimasta fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
- **Non** agiti la penna. L'agitazione può danneggiare Hympavzi.

Nota: per un'iniezione più confortevole, lasci che la penna si riscaldi a temperatura ambiente nell'astuccio per circa 15-30 minuti lontano dalla luce solare diretta.

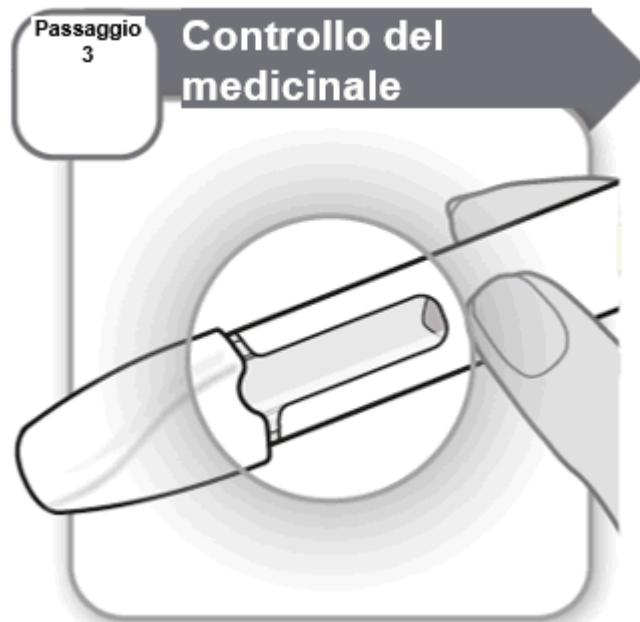
Non usi altri metodi per riscaldare la penna, come un forno a microonde o acqua calda.

Passaggio 2: controllo della data (Scad.)



- **Controlli** la data di scadenza (Scad.) stampata sull'etichetta della penna.
- **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.

Passaggio 3: controllo del medicinale



- **Osservi** con attenzione il medicinale attraverso la finestra della penna.
 - Il medicinale deve essere limpido e da incolore a giallo chiaro.
 - **Non** usi la penna se il medicinale è torbido, giallo scuro o contiene scaglie o particelle.

Nota: la presenza di bolle d'aria nella finestra è normale.

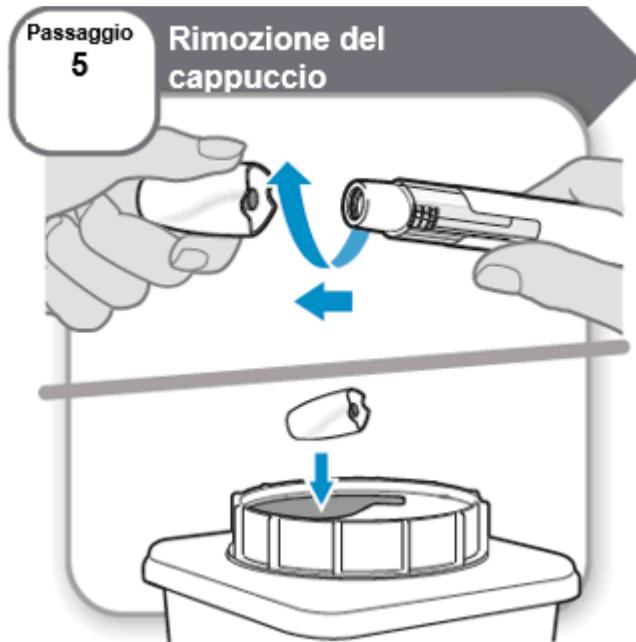
Se ha domande in merito medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Passaggio 4: selezione e pulizia della sede di iniezione



- **Scelta** una sede di iniezione nell'area dello stomaco (addome) o della coscia, a meno che il medico, l'infermiere o il farmacista non le abbia suggerito una sede diversa. Hympavzi può anche essere iniettato nei glutei solo da un medico, un infermiere, un farmacista o un caregiver. Tenersi ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- **Cambi** la sede di iniezione ogni volta che esegue un'iniezione di Hympavzi. È possibile utilizzare la stessa area del corpo, ma è importante assicurarsi di scegliere una sede di iniezione diversa in quell'area.
- **Pulisca** la sede di iniezione con acqua e sapone o, se opportuno, con un batuffolo imbevuto di alcol.
- **Lasci** asciugare la parte. **Non** tocchi la sede di iniezione pulita e non sventoli né soffi sopra la parte.
- **Non** inietti Hympavzi in aree ossee o in aree della pelle contuse, rosse, doloranti o indurite. Eviti di eseguire l'iniezione in aree con cicatrici o smagliature.
- **Non** inietti Hympavzi in una vena o in un muscolo.
- **Non** inietti Hympavzi attraverso i vestiti.

Passaggio 5: rimozione del cappuccio



- **Ruoti e rimuova** il cappuccio.
- **Metta** immediatamente il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti. Non ne avrà più bisogno.

Nota:

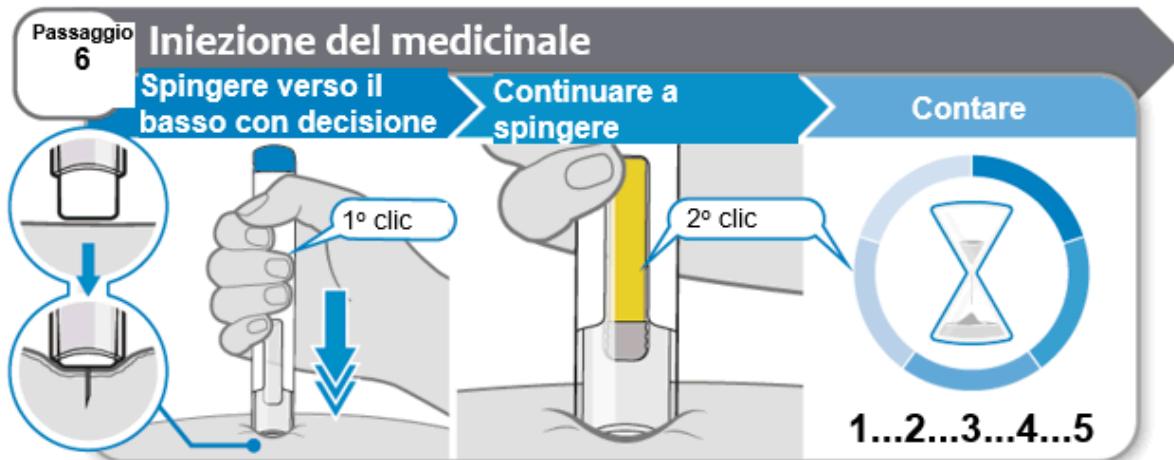
- è normale vedere alcune gocce di medicinale sulla punta dell'ago.
- La copertura dell'ago rimarrà all'interno del cappuccio dopo la rimozione di quest'ultimo.

Attenzione: maneggi la penna con cura poiché contiene un ago.

Non metta né prema la mano sulla protezione dell'ago, poiché questo potrebbe causare lesioni da ago.

Procedura di iniezione

Passaggio 6: iniezione del medicinale



- **Prema la penna verso il basso con decisione** contro la pelle a un angolo di 90° e **continui a premere** fino al completamento dell'iniezione (Passaggio 7). Sentirà il **primo clic** quando inizia l'iniezione.
- **Continui a premere** la penna saldamente contro la pelle mentre la barra gialla si sposta nella finestra. Sentirà un **secondo clic** quando l'iniezione è **quasi completa**.
- **Conti lentamente fino a 5** dopo aver sentito il **secondo clic** per avere la certezza di assumere una dose completa.

Non rimuova la penna dalla pelle finché non ha contato lentamente fino a 5 dopo aver sentito il 2° clic e finché il contrassegno giallo non riempie completamente la finestra.

Nota: l'ago penetra nella pelle mentre spinge la penna verso il basso. Il medico, l'infermiere o il farmacista potrebbero suggerirle di pizzicare delicatamente la pelle durante l'iniezione.

Nota: se non sente un clic quando spinge la penna contro la pelle, provi a premere più forte. Se continua a non riuscire a iniziare l'iniezione, prenda una nuova penna preriempita di Hympavzi.

Attenzione: se cambia idea su dove effettuare l'iniezione dopo aver inserito l'ago nella pelle, dovrà gettare via (smaltire) la penna e procurarsi una nuova penna preriempita di Hympavzi.

Passaggio 7: rimozione della penna



- **Rimuova** la penna dalla pelle.
 - Se vede una piccola goccia di medicinale sulla pelle, aspetti un po' di più prima di rimuovere la penna all'iniezione successiva.

Nota: dopo aver rimosso la penna dalla pelle, l'ago verrà automaticamente coperto e la protezione dell'ago sarà bloccata in posizione.

La penna non può essere riutilizzata.

Passaggio 8: controllo della finestra



- **Controlli** la finestra per assicurarsi che tutto il medicinale sia stato iniettato.

Se la barra gialla non è nella posizione mostrata, non è stata somministrata una dose completa. Chieda aiuto al medico, all'infermiere o al farmacista.

Non inietti un'altra dose.

Passaggio 9: dopo l'iniezione



- Se vede una goccia di sangue, **prema** leggermente sulla sede dell'iniezione per alcuni secondi con un batuffolo di cotone pulito o una garza.
- **Non** strofini l'area.

Nota: se il sanguinamento non si arresta, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Passaggio 10: smaltimento



- **Metta** la penna usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti come indicato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista e in conformità alle leggi locali in materia di salute e sicurezza.
- **Non getti** (smaltisca) le penne nei rifiuti domestici.