

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg marstacimab in 1 ml oplossing.

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg marstacimab in 1 ml oplossing.

Marstacimab is een humaan monoklonaal immunoglobuline G type 1 (IgG1)-antilichaam, geproduceerd door middel van recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

Hulpstoffen met bekend effect

Hympavzi bevat 0,2 mg polysorbaat 80 in elke ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 5,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hympavzi is geïndiceerd voor routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 35 kg, met:

- ernstige hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie, FVIII <1%) zonder factor VIII-remmers, of
- ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie, FIX <1%) zonder factor IX-remmers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hemofilie. De behandeling dient te worden gestart op een moment dat de patiënt geen bloedingen heeft.

Dosering

De aanbevolen dosering voor patiënten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 35 kg is een initiële oplaaddosis van 300 mg door middel van een subcutane injectie, daarna gevolgd door 150 mg door middel van een subcutane injectie eenmaal per week, op ongeacht welk tijdstip van de dag.

Behandelduur

Hypnaxi is bedoeld voor langdurige profylactische behandeling.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Een dosisaanpassing naar 300 mg als subcutane injectie eenmaal per week kan worden overwogen bij patiënten met een gewicht van ≥ 50 kg wanneer de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg oordeelt dat de bloedingen onvoldoende onder controle zijn. De maximale wekelijkse dosis van 300 mg dient niet te worden overschreden.

Leidraad voor het behandelen van doorbraakbloedingen

Er dienen geen aanvullende doses Hypnaxi te worden gebruikt om doorbraakbloedingen te behandelen. Voor een leidraad voor de behandeling in het geval van doorbraakbloedingen, zie rubriek 4.4.

Behandeling bij patiënten met een acute ernstige ziekte

Bij een acute ernstige ziekte met een toegenomen expressie van weefselfactor (*tissue factor*), zoals een infectie, sepsis en crushletsel, kan versterking van de ontstekingsreactie via gelijktijdige remming van de *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) een risico op bijwerkingen vormen, vooral trombose (zie rubriek 4.4).

De behandeling van een acute ernstige ziekte dient te gebeuren volgens de lokale standaardzorg, en voortzetting van de behandeling met Hypnaxi dient in deze situatie te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's die daarmee gepaard gaan. Aanvullende controle op bijwerkingen en de ontwikkeling van trombo-embolie kan gerechtvaardigd zijn bij deze patiënten wanneer marstacimab wordt toegediend. Het gebruik van Hypnaxi dient tijdelijk te worden onderbroken indien er klinische symptomen optreden of als er sprake is van bevindingen bij beeldvorming en/of laboratoriumonderzoek die overeenkomen met trombotische voorvallen, en deze dienen te worden behandeld zoals klinisch aangewezen. De behandeling met Hypnaxi kan worden hervat zodra de patiënt naar het klinische oordeel van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg klinisch is hersteld (zie de rubriek 'Gemiste dosis' hieronder).

Gemiste dosis

Indien een dosis werd gemist, dien deze dan zo snel mogelijk toe vóór de dag van de volgende geplande dosis, en hervat daarna het gebruikelijke wekelijkse toedieningsschema.

Indien de dosis langer dan 13 dagen na de laatste dosis is gemist, dan dient een oplaaddosis van 300 mg als subcutane injectie te worden toegediend, daarna gevolgd door hervatting van eenmaal per week 150 mg als subcutane injectie.

Overstappen op Hypnaxi

Overstappen van een profylactische factormenstherapie op Hypnaxi: vóór aanvang van het gebruik van Hypnaxi dienen patiënten de behandeling met stollingsfactorconcentraten (factor VIII. of factor IX-concentraten) stop te zetten. Patiënten kunnen op elk moment na stopzetting van de stollingsfactorconcentraten met Hypnaxi aanvangen.

Overschakelen van niet-factorgebaseerde geneesmiddelen voor hemofilie naar Hypnaxi: er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar om als leidraad te dienen voor het overzetten van patiënten van niet-factorgebaseerde geneesmiddelen naar marstacimab. Hoewel er geen onderzoek is uitgevoerd naar een wash-outperiode, is een mogelijke benadering een voldoende lange wash-

outperiode (ten minste 5 halfwaardetijden) van het vorige middel gebaseerd op de halfwaardetijd volgens de productinformatie, voordat de behandeling met Hymfavzi wordt gestart. Hemostatische ondersteuning met stollingsfactorconcentraten kan nodig zijn tijdens het overstappen van andere niet-factorgebaseerde geneesmiddelen voor hemofilie op Hymfavzi.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Marstacimab is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Marstacimab is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie.

Ouderen

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Hymfavzi mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege mogelijke veiligheidsproblemen. De veiligheid en werkzaamheid van marstacimab bij kinderen <12 jaar zijn nog niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van marstacimab bij adolescenten met een lichaamsgewicht <35 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Behandeling in de perioperatieve setting

De veiligheid en werkzaamheid van marstacimab zijn niet formeel geëvalueerd in de chirurgische setting. Patiënten hebben in klinische onderzoeken kleine operatieve ingrepen ondergaan zonder met Hymfavzi als profylaxe te stoppen.

Bij grote operaties wordt aanbevolen om 6 tot 12 dagen van te voren met het gebruik van Hymfavzi te stoppen en een behandeling te starten volgens de lokale standaardzorg met stollingsfactorconcentraat en met maatregelen om het risico op veneuze trombose dat in de perioperatieve periode verhoogd kan zijn, te beperken. De productinformatie voor het stollingsfactorconcentraat dient te worden geraadpleegd voor dosisrichtlijnen bij patiënten met hemofilie die een grote operatie ondergaan. Bij hervatting van de behandeling met Hymfavzi dient rekening te worden gehouden met de algemene klinische toestand van de patiënt, waaronder de aanwezigheid van postoperatieve trombo-embolische risicofactoren, gebruik van andere hemostatische producten en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie de rubriek ‘Gemiste dosis’ hierboven).

Wijze van toediening

Hymfavzi is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik.

Hymfavzi is bestemd voor gebruik onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Na de juiste training in de subcutane injectietechniek kan een patiënt of verzorger het geneesmiddel injecteren als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dat passend acht.

Vóór de subcutane toediening kan Hymfavzi uit de koelkast worden gehaald en in de doos gedurende ongeveer 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen, niet in direct zonlicht (zie rubriek 6.4 en 6.6). Het geneesmiddel mag niet worden opgewarmd door een hittebron zoals heet water of een magnetron.

De aanbevolen injectieplaatsen zijn de buik en de dij. Indien nodig zijn andere plaatsen aanvaardbaar. Toediening van Hymfavzi in de bovenarm (alleen voorgevulde spuit) en de bil (alleen voorgevulde pen) dient uitsluitend door een verzorger of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te worden uitgevoerd. Het geneesmiddel dient niet te worden toegediend in benige gebieden, of gebieden waar de huid blauwe plekken vertoont, rood, gevoelig of hard is, of gebieden met littekens of striae.

Bij de oplaaddosis van 300 mg dient elk van de twee injecties met 150 mg Hymfavzi op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Er wordt aanbevolen om de injectieplaats bij elke injectie af te wisselen.

Hymfavzi dient niet in een ader of spier te worden geïnjecteerd.

Tijdens de behandeling met Hymfavzi dienen andere geneesmiddelen voor subcutane toediening bij voorkeur op andere anatomische plaatsen te worden geïnjecteerd.

Voor uitgebreide instructies over de toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6 en de 'Instructies voor gebruik' aan het einde van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Trombo-embolische voorvallen

Uitschakelen van de TFPI-remming kan het stollingsvermogen van een patiënt verhogen en bijdragen aan het individuele, multifactoriële risico op trombo-embolische voorvallen van een patiënt. De volgende patiënten kunnen bij het gebruik van dit geneesmiddel een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen hebben:

- patiënten met een voorgeschiedenis van een coronaire hartziekte, veneuze of arteriële trombose of ischemische ziekte,
- patiënten die momenteel een acute, ernstige ziekte hebben met een verhoogde expressie van *tissue factor* (zoals een ernstige infectie, sepsis, een trauma, crushletsels, kanker).

Marstacimab is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van eerdere trombo-embolische voorvallen (zie rubriek 5.1) en er is beperkte ervaring bij patiënten met een acute, ernstige ziekte.

Het gebruik van andere TFPI-remmers is in verband gebracht met de ontwikkeling van trombo-embolische complicaties bij patiënten die rond dezelfde tijd werden blootgesteld aan aanvullende hemostatische middelen (bijv. *bypassing agents*). Er werden geen gevallen van trombo-embolische voorvallen waargenomen bij hemofiliepatiënten die marstacimab als profylaxe in klinische onderzoeken hadden gekregen. Bij patiënten die marstacimab kregen, zijn factor VIII- en factor IX-producten veilig toegediend voor de behandeling van doorbraakbloedingen. Indien factor VIII- of factor IX-producten zijn aangewezen bij een patiënt die Hymfavzi als profylaxe krijgt, wordt de volgens de productinformatie minimale effectieve dosis van het factor VIII- of factor IX-product aanbevolen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen of die momenteel een acute, ernstige ziekte hebben, dienen het voordeel en het risico van het gebruik van Hymfavzi tegen elkaar te worden afgewogen. Patiënten met een risico dienen te worden gecontroleerd op vroege verschijnselen van trombose en er dienen profylactische maatregelen tegen trombo-embolie te worden ingesteld volgens de huidige aanbevelingen en standaardzorg. Hymfavzi als profylaxe dient te worden onderbroken indien er diagnostische bevindingen zijn die overeenkomen met trombo-embolie en er dient te worden behandeld zoals klinisch aangewezen.

Leidraad voor het behandelen van doorbraakbloedingen

Bij patiënten die Hymfavzi krijgen, kunnen voor de behandeling van doorbraakbloedingen factor VIII- en factor IX-producten worden toegediend. Er dienen geen aanvullende doses Hymfavzi te worden gebruikt om doorbraakbloedingen te behandelen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen met alle patiënten en/of verzorgers te bespreken welke dosis en welk schema van stollingsfactorconcentraten, indien nodig, moeten worden gebruikt terwijl ze Hymfavzi als profylaxe krijgen, inclusief het gebruik van de laagst mogelijke effectieve dosis stollingsfactorconcentraat. Raadpleeg de productinformatie van het stollingsfactorconcentraat dat wordt gebruikt.

Overgevoelighedsreacties

Bij met marstacimab behandelde patiënten zijn huidreacties zoals huiduitslag en pruritus opgetreden die kunnen wijzen op geneesmiddelenovergevoeligheid (zie rubriek 4.8). Indien er bij met Hymfavzi behandelde patiënten een ernstige overgevoelighedsreactie optreedt, adviseer patiënten dan om het gebruik van Hymfavzi te staken en onmiddellijk spoedeisende hulp in te roepen.

Patiënten met factorremmers

In een lopend klinisch onderzoek buiten de goedgekeurde indicatie bij hemofiliepatiënten met remmers die werden behandeld met marstacimab, kreeg één (2,9%) patiënt met ernstige hemofilie B en een voorgeschiedenis van een allergische reactie op exogene factor IX ernstige huiduitslag die ontstond na ongeveer 9 maanden. De patiënt had een lange kuur orale corticosteroiden nodig om hiervan te herstellen en de behandeling met marstacimab werd gestaakt.

Effecten van marstacimab op stollingstests

De behandeling met marstacimab veroorzaakt geen klinisch betekenisvolle veranderingen in de standaard stollingsmetingen, waaronder de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en protrombinetijd (PT).

Hulpstoffen

Gehalte aan polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 80. Polysorbaat 80 kan overgevoelighedsreacties veroorzaken.

Gehalte aan natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd naar interacties van marstacimab met andere geneesmiddelen.

Aangezien marstacimab een monoklonaal antilichaam (*monoclonal antibody*, mAb) is, wordt het naar verwachting geklaard via katabole routes. Het is daarom onwaarschijnlijk dat de klaring beïnvloed wordt door interactie met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die via niet-katabole routes worden

geklaard. Indirect effect van een biological zoals marstacimab op de expressie van cytochroom P450-enzymen wordt ook niet verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden en Hymfavzi krijgen, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 maand na stopzetting van de behandeling met Hymfavzi.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische onderzoeken naar het gebruik van marstacimab bij zwangere vrouwen. Reproductieonderzoek bij dieren is niet uitgevoerd met marstacimab. Het is niet bekend of Hymfavzi schadelijke effecten op de foetus kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw, of dat het invloed op het voortplantingsvermogen kan hebben. Hymfavzi dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel voor de moeder groter is dan het risico voor de foetus, waarbij er rekening mee wordt gehouden dat het risico op trombose tijdens de zwangerschap en na de bevalling verhoogd is en dat verschillende zwangerschapscomplicaties verband houden met een verhoogd risico op gedissemineerde intravasculaire coagulatie (*disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Borstvoeding

Het is niet bekend of marstacimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is geen onderzoek uitgevoerd om de impact van marstacimab op de melkproductie of de aanwezigheid ervan in moedermelk te beoordelen. Van humaan IgG is bekend dat het in de eerste paar dagen na de geboorte wordt uitgescheiden in de moedermelk en kort daarna tot lage concentraties daalt; daarom kan een risico voor de met moedermelk gevoede zuigeling niet worden uitgesloten tijdens deze korte periode. Daarna kan marstacimab worden gebruikt tijdens de borstvoeding indien dit klinisch aangewezen is.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Daarom is het effect van marstacimab op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hymfavzi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen na behandeling met marstacimab waren injectieplaatsreacties (IPR's) (11,2%).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheidsgegevens in tabel 1 zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens uit het fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid (BASIS) en het open-label extensieonderzoek (*open-label extension*, OLE) (zie rubriek 5.1). De gegevens uit het fase 3-hoofdonderzoek met een 12 maanden durende periode met actieve behandeling weerspiegelt de blootstelling van 116 mannelijke patiënten met hemofilie A of B zonder remmers aan marstacimab eenmaal per week toegediend.

Zevenennegentig (83,6%) patiënten waren volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder) en 19 (16,4%) patiënten waren adolescenten (van 12 tot <18 jaar). Op de datum van stopzetting van de gegevensverzameling schreven in totaal 87 van de 116 patiënten die de 12 maanden durende behandelingsperiode hadden voltooid, zich vervolgens in voor het OLE-onderzoek. De mediane duur van de blootstelling bedroeg 518,5 dagen (spreiding 28 tot 847 dagen).

Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die marstacimab als profylaxe kregen. De bijwerkingen die in de onderstaande tabel staan vermeld, worden weergegeven per systeem/orgaanklasse (*System Organ Class*, SOC) en frequentie categorie, waarbij de frequenties zijn gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag Pruritus	Soms Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties ^a	Zeer vaak

a. zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

In totaal meldde 11,2% van de patiënten die met marstacimab werden behandeld IPR's. De meeste IPR's die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar marstacimab waren van voorbijgaande aard en werden gerapporteerd als licht tot matig van ernst. Geen enkel voorval van injectieplaatsreacties leidde tot een aanpassing van de dosis of tot stopzetting van het geneesmiddel. IPR's omvatten injectieplaatskneuzing, injectieplaatserytheem, injectieplaats hematoom, injectieplaatsverharding, injectieplaatoedeem, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus en zwelling van de injectieplaats.

Huiduitslag

In de populatie zonder remmers meldde 0,9% van de patiënten niet-ernstige huiduitslag (graad 1).

Pediatrische patiënten

De onderzochte pediatrische populatie bestond in totaal uit 19 adolescente patiënten (van 12 tot <18 jaar). Het veiligheidsprofiel van marstacimab bij adolescenten kwam over het geheel genomen overeen met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van marstacimab.

In vroege-fase-onderzoeken zijn geen ernstige bijwerkingen opgetreden bij een klein aantal volwassen patiënten met een gewicht van ≥ 50 kg en maximaal 3 maanden blootstelling aan wekelijks subcutane toediening van 450 mg marstacimab. Dit was echter een kleine groep en het effect van langdurige

hoge blootstellingen is niet bekend. Hogere doses krijgen dan aanbevolen kan leiden tot hypercoagulabiliteit.

Patiënten die per ongeluk een overdosering krijgen, dienen onmiddellijk contact op te nemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en nauwlettend te worden gecontroleerd. In het geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en/of hypercoagulabiliteit en dient onmiddellijk een gepaste symptomatische behandeling te worden ingesteld.

Pediatrische patiënten

Doseringen hoger dan 150 mg per week voor adolescenten van 12 tot 17 jaar met een gewicht van <50 kg zijn niet onderzocht. Bij pediatrische patiënten zijn geen gevallen van overdosering gemeld. De hierboven beschreven principes zijn ook van toepassing op de behandeling van overdosering bij pediatrische patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, andere systemische hemostatica, ATC-code: B02BX11

Werkingsmechanisme

Marstacimab is een humaan monoklonaal IgG1-antilichaam gericht tegen het Kunitz-domein 2 (K2) van de *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), de primaire remmer van de extrinsieke stollingscascade. TFPI bindt aanvankelijk aan en remt de actieve locatie van factor Xa via zijn tweede Kunitz-remmerdomein (K2). De werking van marstacimab om de remmende activiteit van TFPI te neutraliseren, kan dienen om de extrinsieke route te versterken en deficiënties in de intrinsieke stollingsroute te omzeilen door de beschikbare vrije factor Xa en de vorming van trombine te verhogen en hemostase te bevorderen.

Farmacodynamische effecten

Overeenkomend met het anti-TFPI-mechanisme veroorzaakt toediening van marstacimab aan hemofiliepatiënten een toename van totaal TFPI en *downstream* biomarkers van trombinegeneratie zoals protrombinefragmenten 1+2, piektrombine en D-dimeer. Deze veranderingen waren na het stoppen van de behandeling reversibel. Sporadische of tijdelijke verhogingen van D-dimeer en protrombinefragmenten 1+2 boven fysiologische waarden werden gemeld in het fase 3-onderzoek zonder geassocieerde veiligheidsproblemen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken bij volwassen en adolescente patiënten met hemofilie A zonder FVIII-remmers of met hemofilie B zonder FIX-remmers

Patiënten (≥12 jaar en ≥35 kg) met hemofilie A zonder remmers en met hemofilie B zonder remmers (onderzoek B7841005)

Het fase 3-hoofdonderzoek was een eenrichtings-, cross-over-, open-label-, multicentrisch onderzoek bij 116 volwassen en adolescente mannen (van 12 jaar en ouder en ≥35 kg) met ernstige hemofilie A zonder FVIII-remmers of met ernstige hemofilie B zonder FIX-remmers die eerder een ‘on-demand’ behandeling (N = 33) of een profylactische behandeling (N = 83) met FVIII of FIX kregen. Patiënten met een eerdere of huidige behandeling voor of een voorgeschiedenis van een coronaire hartziekte, veneuze of arteriële trombose of ischemische ziekte werden van het onderzoek uitgesloten.

De onderzoekspopulatie werd gekenmerkt door een ernstig bleedingsfenotype. Het gemiddelde geannualiseerde aantal bloedingen (*annualised bleeding rates*, ABR's) was 38,00 en 7,85 in een 6 maanden durende observationele fase voor respectievelijk de cohort met 'on-demand' behandeling en de cohort met profylaxe, voordat werd overgestapt naar wekelijks marstacimab als profylaxe. Alle (100%) patiënten in de cohort met 'on-demand' behandeling hadden een of meer doelgewrichten bij inschrijving in het onderzoek en 36% had 3 of meer doelgewrichten bij inschrijving in het onderzoek. In de cohort met routineprofylaxe had 56,6% van de patiënten een of meer doelgewrichten bij inschrijving in het onderzoek en had 15,7% 3 of meer doelgewrichten bij inschrijving in het onderzoek.

Na de 6 maanden durende observationele fase waarin de patiënten 'on-demand' behandeling of routineprofylaxe met factorsubstitutietherapie kregen, kregen de patiënten een initiële oplaaddosis van 300 mg marstacimab, gevolgd door onderhoudsdoseringen van 150 mg marstacimab eenmaal per week gedurende 12 maanden. Doseringsscalatie naar 300 mg marstacimab eenmaal per week was toegestaan na 6 maanden voor patiënten met een gewicht van ≥ 50 kg met 2 of meer doorbraakbloedingen. Veertien (12,1%) van de 116 patiënten die marstacimab gedurende ten minste 6 maanden kregen, ondergingen een dosisscalatie van hun onderhoudsdosis.

De gemiddelde leeftijd in de behandelingsgroepen was 32,4 jaar (min. 13, max. 66 jaar); 16,4% van de patiënten was 12 tot <18 jaar en 83,6% was ≥ 18 jaar, 100% was man. In dit onderzoek was 48,3% van de patiënten Kaukasisch, 50,0% Aziatisch, 0,9% Afrikaans of Afro-Amerikaans en van 0,9% ontbrak informatie over de etnische herkomst; 10,3% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse/Spaanse/Portugese afkomst. Alle patiënten waren zonder remmers (78,4% hemofilie A, 21,6% hemofilie B).

De primaire werkzaamheidsdoelstelling van het onderzoek was het vergelijken van marstacimab als profylaxe tijdens de fase met de actieve behandeling (*Active Treatment Phase, ATP*), met routineprofylactische factorthherapie in de observationele fase, gemeten aan de hand van de ABR van de behandelde bloedingen. Andere belangrijke werkzaamheidsdoelstellingen van het onderzoek waren evaluatie van marstacimab als profylaxe in vergelijking met routineprofylactische factorthherapie, gemeten aan de hand van de incidentie van spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen, doelgewrichtsbloedingen en alle bloedingen, en beoordeling van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*, HRQoL) van de patiënten.

In tabel 2 worden de werkzaamheidsresultaten van marstacimab als profylaxe vergeleken met routineprofylactische factorthherapie weergegeven. Marstacimab vertoonde non-inferioriteit en statistische superioriteit ten opzichte van routineprofylactische factorthherapie, gemeten aan de hand van de ABR van behandelde bloedingen.

Tabel 2. Vergelijking van de ABR tussen Hympavzi als profylaxe en eerdere routineprofylaxe met factoren bij patiënten ≥ 12 jaar zonder factor VIII- of factor IX-remmers

Eindpunten in volgorde van de testhiërarchie	Routineprofylaxe met factoren tijdens de 6 maanden durende OF (N = 83)	Hypnavzi als profylaxe tijdens de 12 maanden durende ATP (N = 83)
Behandelde bloedingen (primair)		
ABR, modelgebaseerd (95%-BI)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Verschil met RP (95%-BI)	-2,77 (-5,37; -0,16) p-waarde = 0,0376*	
Deelnemers met 0 bloedingen, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontane bloedingen, behandeld		
ABR, modelgebaseerd (95%-BI)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Verschil met RP (95%-BI)	-2,09 (-4,23; 0,06) Non-inferioriteit*	
Gewrichtsbloedingen, behandeld		
ABR, modelgebaseerd (95%-BI)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Verschil met RP (95%-BI)	-1,53 (-3,70; 0,64) Non-inferioriteit*	
Alle bloedingen, behandeld en onbehandeld		
ABR, modelgebaseerd (95%-BI)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Verschil met RP (95%-BI)	-2,87 (-5,61; -0,12) Non-inferioriteit*	
Doelgewrichtsbloedingen, behandeld		
ABR, modelgebaseerd (95%-BI)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Verschil met RP (95%-BI)	-0,86 (-2,41; 0,70) Non-inferioriteit*	

*Voldaan aan criterium (non-inferioriteit/p-waarde indien voldaan aan superioriteit)

- Het protocol specificeerde dat het criterium voor non-inferioriteit (bovengrens van het 95%-BI voor het verschil) 2,5 was voor behandelde bloedingen, spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen; 1,2 voor doelgewrichtsbloedingen; 2,9 voor alle bloedingen. Indien aan het criterium voor non-inferioriteit werd voldaan, werd vervolgens op superioriteit getest en vastgesteld als het betrouwbaarheidsinterval nul uitsloot.
- p-waarde is voor het testen op superioriteit.
- Het geschatte gemiddelde, het verschil en de betrouwbaarheidsintervallen (BI's) voor de ABR zijn afkomstig van een negatief binomiaal regressiemodel.
- Definities voor bloedingen aangepast gebaseerd op de criteria van de *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
- Behandelde bloedingen = bloedingen behandeld met FVIII of FIX
- Alle bloedingen = bloedingen behandeld en niet behandeld met FVIII of FIX
- ABR = *Annualised Bleeding Rate*, geannualiseerd aantal bloedingen; BI = betrouwbaarheidsinterval; OF = observationele fase; ATP = fase met actieve behandeling (*Active Treatment Phase*); RP = routineprofylaxe

Interimanalyse onderzoek B7841007

In de OLE van het fase 3-hoofdonderzoek kregen 87 patiënten marstacimab in doseringen die werden vastgesteld tijdens de deelname aan onderzoek B7841005 (d.w.z. eenmaal per week subcutaan 150 mg of 300 mg) gedurende nog eens 16 maanden (gemiddeld 7 maanden), waarbij werd aangetoond dat de werkzaamheid van marstacimab langdurig (>12 maanden) behouden bleef zonder dat er nieuwe veiligheidssignalen werden vastgesteld.

Er werden beschrijvende analyses uitgevoerd om marstacimab als profylaxe in de loop der tijd te beoordelen. Het modelgebaseerde gemiddelde en andere beschrijvende samenvattingen voor de ABR van behandelde bloedingen worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. ABR met Hymfavzi als profylaxe in de loop der tijd bij patiënten ≥ 12 jaar zonder factor VIII- of factor IX-remmers

Eindpunt	Tijdsinterval		
	Eerste 6 maanden ATP (N = 116)	Tweede 6 maanden ATP (N = 112)	B7841007* (N = 87)
Behandelde bloedingen			
Gemiddeld ABR (95%-BI)	4,95 (3,67; 6,68)	3,25 (2,38; 4,42)	2,79 (1,90; 4,09)
Mediaan ABR (IKB)	2,00 (0,00; 5,99)	1,91 (0,00; 4,09)	0,00 (0,00; 4,10)

*Patiënten kregen marstacimab gedurende nog eens 16 maanden (gemiddeld 7 maanden) tijdens onderzoek B7841007.

- Het geschatte gemiddelde en de betrouwbaarheidsintervallen (BI's) voor de ABR zijn afkomstig van een negatief binomiaal regressiemodel.
- De mediaan en het interkwartielbereik (IKB), 25e percentiel tot 75e percentiel, voor de ABR zijn afkomstig van de beschrijvende samenvatting.
- ABR = *Annualised Bleeding Rate*, geannualiseerd aantal bloedingen; BI = betrouwbaarheidsinterval; IKB = interkwartielbereik; ATP = fase actieve behandeling (B7841005) (*Active Treatment Phase*); N = aantal patiënten dat gegevens bijdroeg voor analyses in elk tijdsinterval

Immunogeniciteit

Tijdens de 12 maanden durende behandelingsperiode in het fase 3-hoofdonderzoek B7841005 ontwikkelden 23 van de 116 (19,8%) voor ADA's (*Anti-Drug Antibodies*, antilichamen tegen het geneesmiddel) evalueerbare, met marstacimab behandelde patiënten ADA's. ADA's waren van voorbijgaande aard bij 61% (14/23) en persisterend bij 39% (9/23) van de ADA-positieve patiënten, wat wijst op een voorbijgaand ADA-profiel bij de meeste patiënten. Tegen het einde van het onderzoek verdwenen de ADA-titers bij 22/23 (95,7%) patiënten. Tijdens het onderzoek ontwikkelden zich neutraliserende antilichamen (*neutralising antibodies*, NAb's) bij 6/116 (5,2%) voor ADA's evalueerbare, met marstacimab behandelde patiënten. De NAb's waren bij alle patiënten van voorbijgaande aard en geen enkele patiënt was aan het einde van het onderzoek NAb-positief. Hoewel er enigszins lagere gemiddelde marstacimab-concentraties (ongeveer 24%-32% lager) werden gemeld bij ADA-positieve patiënten in vergelijking met ADA-negatieve patiënten, overlappen de concentraties grotendeels tussen deze 2 groepen en was er geen vastgesteld klinisch significant effect van ADA's, waaronder NAb's, op de veiligheid of werkzaamheid van marstacimab over de behandelingsduur van 12 maanden. Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van marstacimab bij de patiënten met ADA's (waaronder NAb's) vergelijkbaar met dat bij degenen zonder ADA's.

In het fase 3-OLE-onderzoek was er slechts één van de 44 voor ADA's evalueerbare patiënten die gedurende ten minste 6 maanden marstacimab bleven krijgen, blijvend positief voor ADA's.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Hymfavzi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van congenitale hemofilie A en congenitale hemofilie B.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van marstacimab werd bepaald door middel van een niet-compartimentele analyse bij gezonde deelnemers en patiënten met hemofilie A en hemofilie B, alsook met behulp van een populatiefarmacokinetische analyse op een database die bestond uit 213 deelnemers (150 hemofiliepatiënten en 63 gezonde deelnemers) die eenmaal per week een subcutane (30 mg tot 450 mg) of intraveneuze (150 en 440 mg) dosis marstacimab kregen.

Marstacimab vertoonde een niet-lineaire farmacokinetiek met systemische blootstelling aan marstacimab, gemeten aan de hand van de AUC en de $C_{\max}$, die toenamen op een meer dan dosisproportionele manier. Dit niet-lineaire farmacokinetische gedrag wordt veroorzaakt door doelwit-gemedieerde dispositie van geneesmiddelen (*target-mediated drug disposition*, TMDD) en van de concentratie afhankelijke niet-lineaire eliminatie van marstacimab die optreedt wanneer marstacimab bindt aan endotheliaal TFPI.

De gemiddelde steady-stateaccumulatie ratio voor marstacimab was ongeveer 3 tot 4, vergeleken met de blootstelling aan de eerste dosis na wekelijkse subcutane toediening van 150 mg en 300 mg. De steady-stateconcentraties van marstacimab worden naar verwachting bereikt na ongeveer 60 dagen, d.w.z. na de 8e of 9e subcutane dosis bij toediening eenmaal per week. Voor eenmaal per week 150 mg subcutaan marstacimab worden de populatieschattingen voor de gemiddelde $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ en $C_{\text{avg},ss}$ voor volwassenen en adolescenten weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Plasmaconcentraties marstacimab bij steady state na eenmaal per week subcutane toediening van 150 mg (met een oplaaddosis van 300 mg subcutaan)

Parameter	Volwassenen	Adolescenten
$C_{\min,ss}$ (ng/ml)	13.700 (90,4%)	27.300 (53,2%)
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	17.900 (77,5%)	34.700 (48,5%)
$C_{\text{avg},ss}$ (ng/ml)	16.500 (81,2%)	32.100 (49,5%)

- De gegevens worden weergegeven als aritmetisch gemiddelde (%CV).
- $C_{\min,ss}$ = minimale plasmaconcentratie bij steady state; $C_{\max,ss}$ = maximale plasmaconcentratie bij steady state; $C_{\text{avg},ss}$ = gemiddelde plasmaconcentratie bij steady state

Absorptie

Na meervoudige subcutane toedieningen van marstacimab aan hemofiliepatiënten varieerde de mediane $T_{\max}$ van 23 tot 59 uur. De biologische beschikbaarheid van marstacimab na subcutane toediening was naar schatting ongeveer 71% volgens populatiefarmacokinetische modellering. Er werden geen relevante verschillen gezien tussen de biologische beschikbaarheid van marstacimab bij toediening in de arm, dij of buik.

Distributie

Het distributievolume van marstacimab bij steady state bij hemofiliepatiënten bedroeg 8,6 l gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse. Deze beperkte extravasculaire distributie wijst erop dat marstacimab wordt beperkt tot de intravasculaire ruimte.

Biotransformatie

Er zijn met marstacimab geen onderzoeken naar het metabolisme uitgevoerd. Net zoals bij andere therapeutische eiwitten met een moleculair gewicht boven de grenswaarde voor glomerulaire filtratie ondergaat marstacimab naar verwachting proteolytisch katabolisme en receptorgemedieerde klaring. Daarnaast wordt verwacht dat marstacimab, gebaseerd op de TMDD, ook wordt geklaard door doelwitgemedieerde klaring als vorming van het marstacimab/TFPI-complex.

Eliminatie

Er zijn met marstacimab geen onderzoeken naar de excretie uitgevoerd. Gebaseerd op het moleculair gewicht wordt verwacht dat marstacimab katabole afbraak ondergaat en niet via de nieren wordt geklaard. Marstacimab wordt via lineaire en niet-lineaire mechanismen geklaard. Na meervoudige subcutane doses en gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse was de lineaire klaring van marstacimab ongeveer 0,019 l/u. De gemiddelde effectieve steady-statehalfwaardetijd van marstacimab was naar schatting ongeveer 16 tot 18 dagen voor zowel volwassenen als adolescenten en in alle dosisgroepen.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht, leeftijdsgroep, etnische herkomst en type hemofilie

Hoewel het gewicht een belangrijke covariabele was om de farmacokinetiek van marstacimab te beschrijven, is er geen verandering in de dosering nodig gebaseerd op het gewicht bij patiënten met een gewicht ≥ 35 kg. De klaring van marstacimab (CL) was 29% lager bij adolescenten (12 tot <18 jaar) dan bij volwassenen (18 jaar en ouder). Na correctie voor gewicht was de CL (l/u per kg) bij adolescenten naar schatting ongeveer 3% lager dan die bij volwassenen, wat erop wijst dat het gewicht verantwoordelijk is voor de meeste verschillen in CL. Dit verschil in farmacokinetiek vertaalde zich niet in een klinisch relevant verschil in de spiegels van de *downstream* farmacodynamische marker piektrombine tussen de twee groepen.

De impact van het type hemofilie op de farmacokinetiek van marstacimab werd in de patiëntenpopulatie niet klinisch relevant bevonden.

Etnische herkomst (Aziatisch vs. niet-Aziatisch) werd niet geïdentificeerd als covariabele die de farmacokinetiek van marstacimab beïnvloedt. De klaring van marstacimab na correctie voor gewicht was 32% hoger bij Aziatische patiënten dan bij niet-Aziatische patiënten. Dit verschil wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Er zijn onvoldoende gegevens om de potentiële verschillen in de blootstelling aan marstacimab bij andere etnische herkomsten te evalueren.

In klinische onderzoeken naar marstacimab waren onvoldoende aantallen patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen om te bepalen of er verschillen in blootstelling met jongere patiënten zijn.

Verminderde nierfunctie

De nierklaring wordt niet als belangrijk beschouwd voor de eliminatie van mAb's vanwege hun grote omvang en inefficiënte filtratie door de glomerulus. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van marstacimab te evalueren.

Alle patiënten met hemofilie A en B in de populatiefarmacokinetische analyse hadden een normale nierfunctie ($N = 129$; $eGFR \geq 90$ ml/min per $1,73$ m²) of een licht verminderde nierfunctie ($N = 21$; $eGFR$ van 60 tot 89 ml/min per $1,73$ m²). Een licht verminderde nierfunctie had geen invloed op de farmacokinetiek van marstacimab. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van marstacimab bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie.

Marstacimab is een monoklonaal antilichaam en wordt geklaard via katabolisme in plaats van uitscheiding door de nieren en voor patiënten met een licht verminderde nierfunctie is naar verwachting geen verandering in de dosis nodig.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van marstacimab te evalueren, omdat dit voor mAb's over het algemeen niet als klinisch relevant wordt beschouwd.

Alle patiënten met hemofilie A en B in de klinische onderzoeken hadden een normale leverfunctie ($N = 135$; totaal bilirubine en ASAT $\leq$ ULN) of een licht verminderde leverfunctie ($N = 15$; totaal bilirubine $>1\times$ tot $\leq 1,5\times$ ULN). Een licht verminderde leverfunctie had geen invloed op de farmacokinetiek van marstacimab. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van marstacimab bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Marstacimab is een monoklonaal antilichaam en wordt geklaard via katabolisme in plaats van het levermetabolisme en voor patiënten met een verminderde leverfunctie is naar verwachting geen verandering in de dosis nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op toxiciteit bij

herhaalde dosering, waaronder eindpunten met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, en lokale tolerantie. Na subcutane injectie werd op de injectieplaatsen bij ratten omkeerbare infiltratie met gemengde cellen, hemorragie en necrose waargenomen. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene of mutagene potentieel of effecten op de embryo-foetale ontwikkeling te beoordelen.

Verminderde vruchtbaarheid

Marstacimab had geen invloed op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling wanneer het werd toegediend als herhaalde doses aan mannetjesratten in doseringen tot maximaal 1.000 mg/kg per dosis en een blootstellingsmarge van 212× de AUC-blootstelling bij een klinische dosering van wekelijks subcutaan 300 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
Polysorbaat 80 (E433)
Sacharose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit of voorgevulde pen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het geneesmiddel kan uit de gekoelde opslagplaats worden gehaald en worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking gedurende één periode van maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (maximaal 30 °C). Het geneesmiddel mag niet terug in de gekoelde opslagplaats worden geplaatst. Het geneesmiddel moet vóór het einde van deze bewaarperiode op kamertemperatuur worden gebruikt of weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke doos bevat één voorgevulde spuit (type I-glas) voor eenmalig gebruik met een zuigerstop (chloorbutylelastomeer) en een roestvrijstalen gefixeerde naald van 27 gauge, 0,5 inch met een naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Elke voorgevulde spuit bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke doos bevat één voorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

De spuit in de pen is gemaakt van type I-glas met een zuigerstop (chloorbutylelastomeer) en een roestvrijstalen gefixeerde naald van 27 gauge, 0,5 inch met een naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Elke voorgevulde pen bevat 1 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Niet schudden.

Laat het geneesmiddel voor een aangename injectie in de doos, beschermd tegen direct zonlicht, gedurende ongeveer 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen.

Inspecteer de oplossing visueel voorafgaand aan gebruik. Hympavzi is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing. Niet gebruiken als het geneesmiddel troebel of donkergeel is, of als het vlokken of deeltjes bevat.

Uitgebreide instructies voor de voorbereiding en toediening van het geneesmiddel worden gegeven in de bijsluiter en in de 'Instructies voor gebruik'.

Hympavzi bevat geen conserveermiddelen, daarom dienen ongebruikte porties te worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning ter evaluatie van de veiligheid van marstacimab bij patiënten met ernstige hemofilie A of B met gebruikmaking van praktijkgegevens uit hemofilieregisters	

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
marstacimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 150 mg marstacimab per 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumedetaat
L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
Polysorbaat 80
Sacharose
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier trekken om te openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1874/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Hypavzi 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie
marstacimab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
marstacimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat 150 mg marstacimab per 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumedetaat
L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
Polysorbaat 80
Sacharose
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde pen
1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier trekken om te openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1874/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Hypavzi 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie
marstacimab
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hypavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit marstacimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of het kind dat onder uw zorg valt voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hypavzi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hypavzi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hypavzi bevat de werkzame stof marstacimab. Marstacimab is een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat is ontworpen om een specifiek doelwit in het lichaam met de naam *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) te herkennen en zich eraan te hechten.

Hypavzi is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bloedingen te voorkomen of te verminderen bij patiënten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 35 kg, met:

- ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-tekort, wanneer het factor VIII-gehalte in het bloed minder is dan 1%) bij wie zich geen factor VIII-remmers hebben ontwikkeld, of
- ernstige hemofilie B (aangeboren factor IX-tekort, wanneer het factor IX-gehalte in het bloed minder is dan 1%) bij wie zich geen factor IX-remmers hebben ontwikkeld.

Hemofilie A is een erfelijke bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor VIII. Hemofilie B is een erfelijke bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor IX. Factor VIII en factor IX zijn eiwitten die nodig zijn om het bloed te laten stollen en bloeden te laten ophouden. Sommige patiënten met hemofilie kunnen factor VIII- of factor IX-remmers ontwikkelen (antilichamen in het bloed die tegen factor VIII- of factor IX-vervangingsgeneesmiddelen werken en verhinderen dat deze goed werken).

De werkzame stof in Hypavzi, marstacimab, herkent en hecht zich aan TFPI, een eiwit dat verhindert dat bloed te veel stolt. Door zich aan TFPI te hechten, vermindert marstacimab hoe goed het werkt, wat de vorming van trombine (een eiwit dat een doorslaggevende rol speelt bij de bloedstolling wanneer er verwonding of beschadiging van het lichaam is) bevordert. Dit helpt het bloed beter te laten stollen en bloeden te laten ophouden bij patiënten met hemofilie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u twijfelt of u allergisch bent, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Hymfavzi gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u Hymfavzi begint te gebruiken, is het zeer belangrijk dat u contact opneemt met uw arts over het gebruik van andere factor VIII- en factor IX-producten (producten die het bloed laten stollen, maar anders werken dan Hymfavzi) terwijl u Hymfavzi gebruikt. Het is mogelijk dat u andere factor VIII- of factor IX-producten moet gebruiken om doorbraakbloedingen te behandelen terwijl u Hymfavzi gebruikt. Volg de instructies van uw medische zorgverlener over wanneer en hoe u deze factor VIII- of factor IX-producten moet gebruiken zorgvuldig op terwijl u Hymfavzi gebruikt.

Bloedstolsels (trombo-embolische voorvallen)

Hymfavzi zorgt ervoor dat uw bloed beter kan stollen. Van geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Hymfavzi is bekend dat ze bloedstolsels in de bloedvaten veroorzaken (zogenaamde trombo-embolische voorvallen). Bloedstolsels kunnen levensbedreigend zijn. Vertel het uw arts als u in het verleden bloedstolsels heeft gehad of als u een aandoening heeft die uw risico op bloedstolsels verhoogt. Dit geldt ook als u:

- in het verleden een kransslagaderaandoening ofwel coronaire hartziekte heeft gehad (hartziekte veroorzaakt door vernauwing of verstopping van bloedvaten die de hartspeer van bloed voorzien)
- in het verleden ischemische ziekte heeft gehad (verminderde bloedtoevoer vanwege vernauwde of verstopte bloedvaten)
- in het verleden bloedstolsels in aders of slagaders heeft gehad
- momenteel ernstige infecties heeft
- momenteel sepsis (bloedvergiftiging) heeft
- momenteel trauma of letsel door beknelling heeft
- momenteel kanker heeft

Stop met het gebruik van Hymfavzi en neem onmiddellijk contact op met een arts als u verschijnselen van een mogelijk bloedstolsel opmerkt, waaronder de volgende bijwerkingen:

- | | |
|---|-----------------------------|
| • zwelling of pijn in de armen of benen | • flauw voelen |
| • roodheid of verkleuring van uw armen of benen | • hoofdpijn |
| • kortademigheid | • doof gevoel in uw gezicht |
| • pijn op de borst of in de bovenrug | • oogpijn of -zwelling |
| • snelle hartslag | • moeite met zien |
| • bloed ophoesten | |

Allergische reacties

Verschijnselen van een allergische reactie zijn gezien bij personen die Hymfavzi gebruiken. Stop met het gebruik van Hymfavzi en roep onmiddellijk medische hulp in als u verschijnselen van een mogelijke ernstige allergische reactie krijgt, waaronder het volgende:

- | | |
|---|--------------------------------|
| • huiduitslag, netelroos, gegeneraliseerde jeuk | • moeite met ademen of slikken |
| • zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel | • duizeligheid |

Kinderen jonger dan 12 jaar

Hymfavzi mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar, en wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel zijn in deze

patiëntengroep nog niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hymfavzi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Als u zwanger kunt worden, dan moet u een effectieve anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddel) gebruiken tijdens uw behandeling met Hymfavzi en gedurende ten minste 1 maand na de laatste injectie.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal het voordeel van het gebruik van Hymfavzi voor u afwegen tegen het risico voor uw ongeboren baby.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken of de borstvoeding moet worden stopgezet of dat u moet stoppen met het gebruik van Hymfavzi. Uw arts zal het voordeel van het gebruik van Hymfavzi voor u afwegen tegen de voordelen van borstvoeding voor uw zuigeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hymfavzi heeft geen of een beperkt effect op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Hymfavzi bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,2 mg polysorbaat 80 in elke ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Hymfavzi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling wordt gestart onder toezicht van een arts die is opgeleid om patiënten met hemofilie te behandelen. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw medische zorgverlener zal u instructies geven om te stoppen met uw huidige behandeling wanneer u overstapt van geneesmiddelen met of zonder factoren op Hymfavzi. Neem contact op met uw medische zorgverlener als u twijfelt over wat u moet doen.

Als u ernstig ziek bent of een grote operatie moet ondergaan, vertel uw medische zorgverlener dan dat u Hymfavzi gebruikt.

Bijhouden van een overzicht

Noteer elke keer dat u Hymfavzi gebruikt de naam en het batchnummer van het geneesmiddel.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Hymfavzi wordt gegeven als een injectie onder de huid (subcutane injectie). Niet in een ader of spier injecteren.
- Hymfavzi mag voor een aangename injectie 15 tot 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen in de doos, uit direct zonlicht. Hymfavzi mag nooit worden opgewarmd, zoals in heet water of de magnetron.

Voordat u de spuit voor de eerste keer gebruikt, zal uw arts, verpleegkundige of apotheker u en/of uw verzorger laten zien hoe Hymfavzi moet worden geïnjecteerd. **Als u Hymfavzi zelf injecteert of als uw verzorger het injecteert, moet u of uw verzorger de gedetailleerde instructies voor gebruik op de achterkant van deze bijsluiter zorgvuldig lezen en opvolgen.**

Waar moet u Hymfavzi injecteren?

- Uw arts of verpleegkundige zal u en/of uw verzorger laten zien in welke gebieden van het lichaam Hymfavzi geïnjecteerd moet worden. De beste plaats om Hymfavzi toe te dienen is de buik of de dij. Injecties mogen alleen in de bovenarm worden gegeven door een verzorger, arts of verpleegkundige.
- Verander de injectieplaats op uw lichaam elke keer dat een injectie wordt gegeven.
- Indien meer dan één injectie nodig is om een volledige dosis toe te dienen, moet elke injectie op een andere injectieplaats worden gegeven.
- Als u ook nog andere geneesmiddelen gebruikt die onder de huid moeten worden geïnjecteerd, moeten deze injecties op een andere injectieplaats worden gegeven.

Hoeveel Hymfavzi moet u gebruiken?

Uw behandeling begint met een oplaaddosis die daarna wordt gevolgd door een onderhoudsdosis die elke week wordt gegeven:

- Oplaaddosis (een hogere startdosis om snel een spiegel in het lichaam op te bouwen): de aanbevolen dosis is 300 mg.
- Onderhoudsdosis: de aanbevolen dosis is 150 mg.

U moet dit geneesmiddel eenmaal per week (op welk tijdstip van de dag dan ook) en elke week op dezelfde dag gebruiken.

U moet noteren welke dag van de week u Hymfavzi gebruikt om u te helpen herinneren dit geneesmiddel eenmaal per week te injecteren.

Afhankelijk van hoe u op Hymfavzi reageert, kan uw arts uw onderhoudsdosering zo nodig veranderen in maximaal 300 mg eenmaal per week.

Gebruik bij jongeren tot 18 jaar

Hymfavzi kan worden gebruikt bij jongeren van 12 jaar en ouder. Een jongere kan het geneesmiddel zelf injecteren op voorwaarde dat de arts of verpleegkundige en de ouder of verzorger daarmee akkoord gaan en de patiënt hiervoor is getraind.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Hymfavzi heeft gebruikt dan u zou moeten, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. U kunt het risico lopen om bijwerkingen zoals bloedstolsels te krijgen en medische hulp nodig hebben. Gebruik Hymfavzi altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Bent u uw geplande dosis vergeten? Injecteer de vergeten dosis dan zo snel mogelijk vóór de dag van de volgende geplande dosis. Ga vervolgens door met het injecteren van het geneesmiddel zoals gepland. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Bent u twee geplande doses na elkaar vergeten (dat wil zeggen dat het langer dan 13 dagen geleden is sinds uw laatste injectie)? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts en vraag wat u moet doen.
- Twijfelt u over wat u moet doen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Hymfavzi zonder dit met uw arts te bespreken. Als u met het gebruik van Hymfavzi stopt, is het mogelijk dat u niet meer beschermd bent tegen bloedingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Hympavzi kan huiduitslag veroorzaken (waargenomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers), die ernstig kan zijn. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige huiduitslag heeft: sommige soorten huiduitslag kunnen ernstig zijn. Gebruik Hympavzi niet opnieuw voordat u met uw arts over uw huiduitslag heeft overlegd.

Stop met het gebruik van Hympavzi en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u klachten of verschijnselen van een mogelijk bloedstolsel opmerkt. Raadpleeg rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’ voor een lijst van mogelijke verschijnselen van een bloedstolsel (trombo-embolisch voorval).

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een reactie in het gebied waar de injectie is gegeven (waaronder jeuk, zwelling, roodheid, pijn, blauwe plek, verharding)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- hoge bloeddruk
- jeuk (pruritus)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de voorgevulde spuit en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Hympavzi kan uit de koelkast worden gehaald en in de oorspronkelijke verpakking gedurende maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. Plaats Hympavzi na bewaring op kamertemperatuur niet terug in de koelkast. Indien Hympavzi langer dan 7 dagen op kamertemperatuur is geweest, gooi het dan weg, zelfs als het nog ongebruikt geneesmiddel bevat.

Niet schudden.

Haal Hymfavzi vóór gebruik uit de koelkast. Hymfavzi kan voor een aangename injectie 15 tot 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen in de doos, uit direct zonlicht.

Controleer de oplossing op deeltjes of verkleuring alvorens het geneesmiddel te gebruiken. Niet gebruiken als u merkt dat het geneesmiddel troebel of donkergeel is, of als het vlokken of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is marstacimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumedetaat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80 (E433), sacharose, water voor injecties (zie rubriek 2 'Hymfavzi bevat polysorbaat 80' en 'Hymfavzi bevat natrium').

Hoe ziet Hymfavzi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hymfavzi is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

Elke verpakking Hymfavzi bevat 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Deze ‘instructies voor gebruik’ bevatten informatie over hoe Hympavzi moet worden geïnjecteerd.

Lees deze ‘instructies voor gebruik’ zorgvuldig voordat Hympavzi voorgevulde spuit wordt gebruikt en elke keer wanneer u een herhalingsvoorschrift krijgt, omdat er nieuwe informatie kan zijn.

Uw arts, verpleegkundige of apotheker moet u of uw verzorger laten zien hoe u een dosis Hympavzi op de juiste manier moet voorbereiden en injecteren voordat u het voor de eerste keer gebruikt.

Injecteer uzelf of iemand anders niet voordat u is voorgedaan hoe Hympavzi moet worden geïnjecteerd.

Belangrijke informatie

- Elke Hympavzi voorgevulde spuit is een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (in deze ‘instructies voor gebruik’ ‘spuit’ genoemd). De Hympavzi voorgevulde spuit bevat 150 mg Hympavzi voor injectie onder de huid (subcutaan).
- Hympavzi **niet** in een ader of spier injecteren.
- Hympavzi **niet** schudden.
- Om u eraan te helpen herinneren wanneer u Hympavzi moet injecteren, kunt u dat van tevoren op uw kalender aangeven. Bel uw arts, verpleegkundige of apotheker als u of uw verzorger vragen heeft over hoe Hympavzi op de juiste manier geïnjecteerd moet worden.

Hoe bewaart u dit middel?

- Ongebruikt Hympavzi bewaren in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C. Hympavzi niet in de vriezer bewaren. Hympavzi bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen direct licht.
- Indien nodig mag Hympavzi in de oorspronkelijke verpakking op kamertemperatuur tot maximaal 30 °C worden bewaard gedurende maximaal 7 dagen. Hympavzi **niet** gebruiken als het langer dan 7 dagen uit de koelkast is geweest. Gooi Hympavzi dat langer dan 7 dagen op kamertemperatuur is bewaard weg.
- **Niet** gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de Hympavzi voorgevulde spuit gedrukt staat.
- **Houd Hympavzi en alle andere geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.**

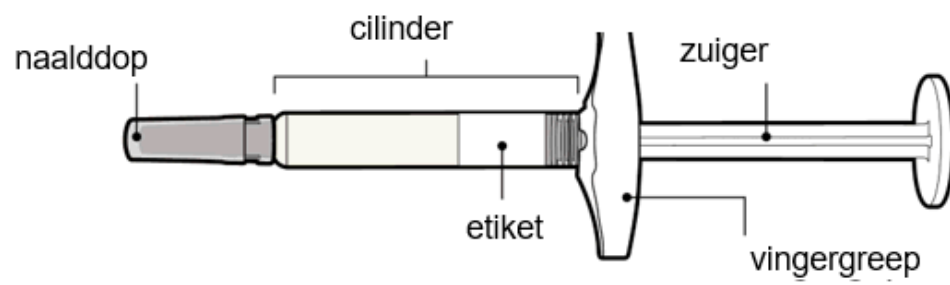
Benodigdheden voor de Hympavzi-injectie

Verzamel de volgende benodigdheden op een schoon, plat oppervlak:

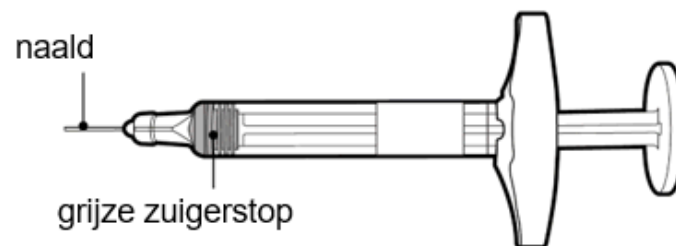
- 1 Hympavzi voorgevulde spuit.
- 1 alcoholdoekje (niet meegeleverd).
- 1 watje of gaasje (niet meegeleverd).
- 1 afvalbak voor scherpe voorwerpen om spuiten weg te gooien (niet meegeleverd).

Houd de Hympavzi voorgevulde spuit altijd vast bij de cilinder om schade te voorkomen.

HYMPAVZI voorgevulde spuit VÓÓR gebruik:



HYMPAVZI voorgevulde spuit NA gebruik:



Stappen voor voorbereiding

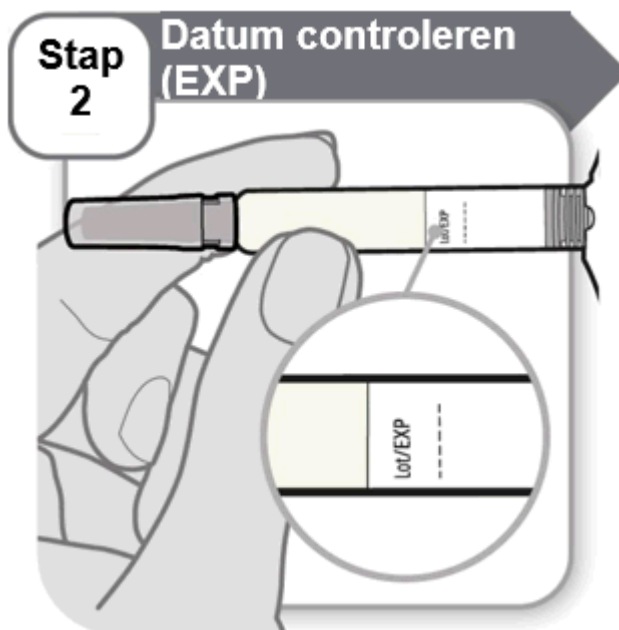
Stap 1 – Klaarmaken

- **Haal** de spuit **uit** de doos en leg deze niet in direct zonlicht.
- **Controleer** of de naam Hymavzi op de doos en het etiket van de spuit staat.
- **Controleer de spuit** op zichtbare schade zoals barsten of lekken.
- **Was** uw handen **en droog** ze af.
- **Haal de naalddop niet van de spuit tot u klaar bent om te injecteren.**
- **Gooi** de spuit **weg** als deze beschadigd is, of als de spuit of de doos met de spuit is gevallen.
- Gebruik de spuit **niet** als:
 - deze is bewaard in direct licht. Blootstelling aan kamerlicht tijdens de voorbereiding en de injectie van de dosis is aanvaardbaar.
 - de spuit bevroren of ontdooid is geweest of langer dan 7 dagen buiten de koelkast is geweest.
- De spuit **niet** schudden. Schudden kan Hymavzi beschadigen.

Opmerking: Laat de spuit voor een aangename injectie in de doos, uit de buurt van direct zonlicht, gedurende ongeveer 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen.

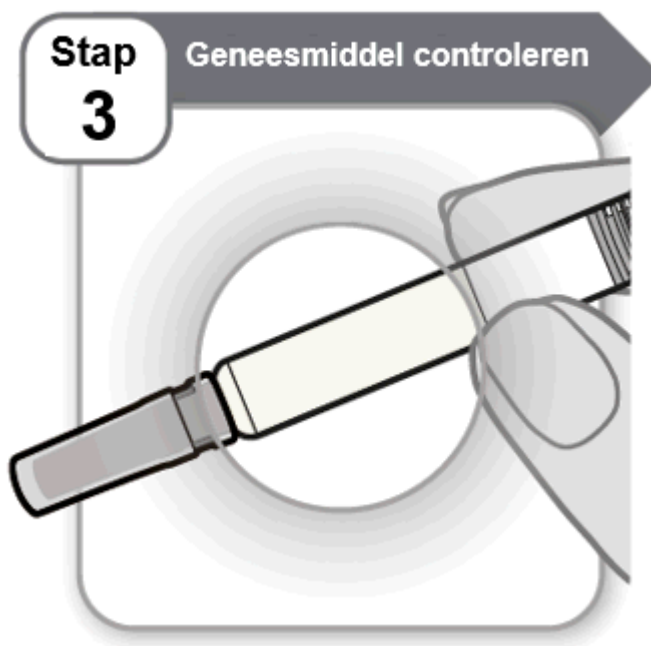
Verwarm de spuit **niet** op een andere manier, zoals in een magnetron of in heet water.

Stap 2 – Datum controleren (EXP)



- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) die op het etiket van de spuit gedrukt staat.
- **Niet** gebruiken als de uiterste gebruiksdatum verstreken is.

Stap 3 – Geneesmiddel controleren

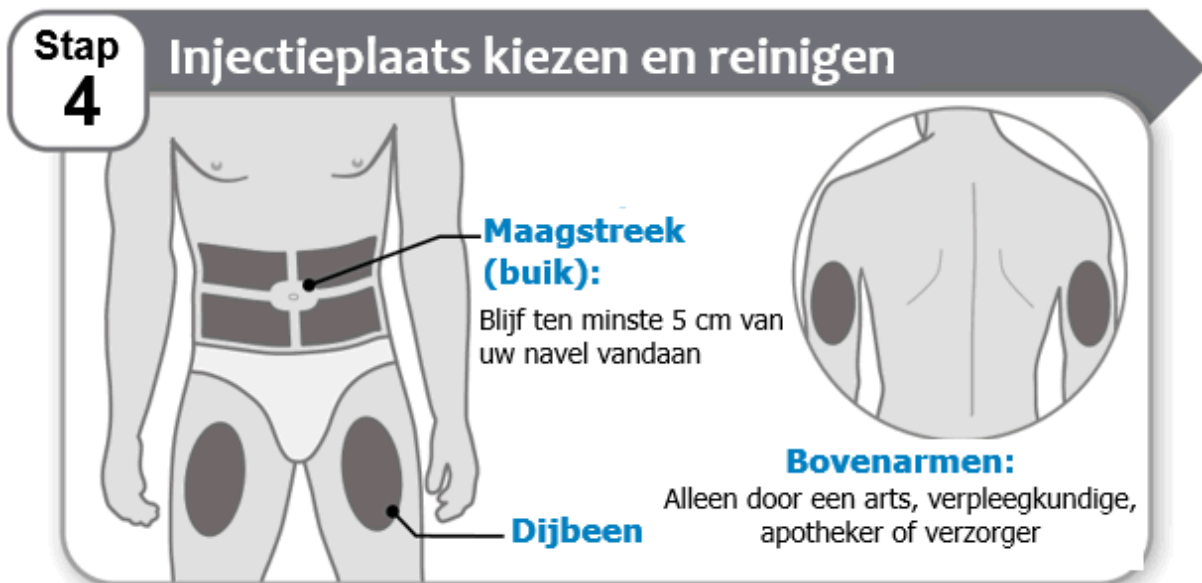


- Kantel de spuit **zachtjes** heen en weer.
- **Kijk** goed naar het geneesmiddel in de spuit.
 - Het geneesmiddel moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn.
 - Gebruik de spuit **niet** als het geneesmiddel troebel of donkergeel is, of als het vlokken of deeltjes bevat.

Opmerking: De aanwezigheid van een of meer luchtbelletjes is normaal.

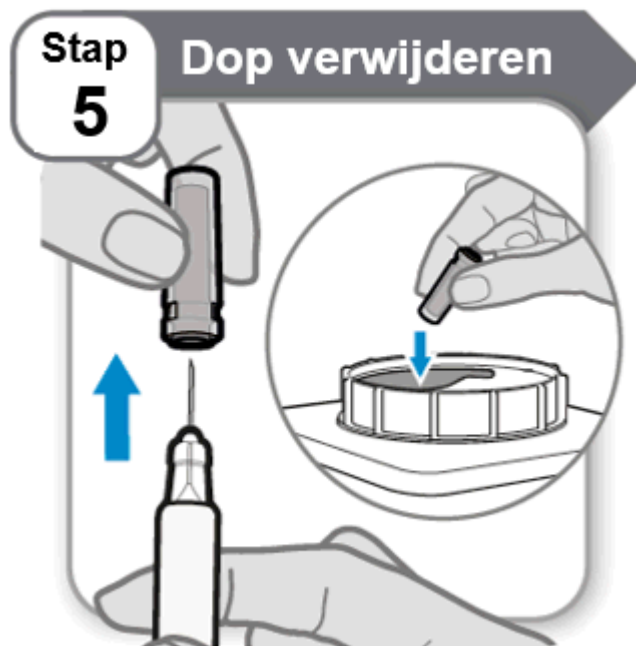
Als u vragen heeft over het geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Stap 4 – Injectieplaats kiezen en reinigen



- **Kies** een injectieplaats in uw maagstreek (buik) of dijbeen, tenzij uw arts, verpleegkundige of apotheker een andere plaats heeft voorgesteld. Hymoviz mag ook in uw bovenarmen worden geïnjecteerd, maar alleen door een arts, verpleegkundige, apotheker of verzorger. Blijf ten minste 5 cm van uw navel vandaan.
- **Verander** iedere keer dat u zichzelf een injectie met Hymoviz geeft van injectieplaats. U kunt hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken, maar zorg dan dat u in dat gebied een andere injectieplaats gebruikt.
- **Reinig** de injectieplaats met water en zeep, of met een alcoholdoekje als dat gemakkelijker is.
- **Laat** de plaats drogen. De injectieplaats **niet** aanraken, droog wapperen of blazen.
- Injecteer Hymoviz **niet** in benige gebieden of in gebieden waar uw huid blauwe plekken bevat, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard is. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striae.
- Hymoviz **niet** in een ader of spier injecteren.
- Hymoviz **niet** door uw kleding heen injecteren.

Stap 5 – Dop verwijderen



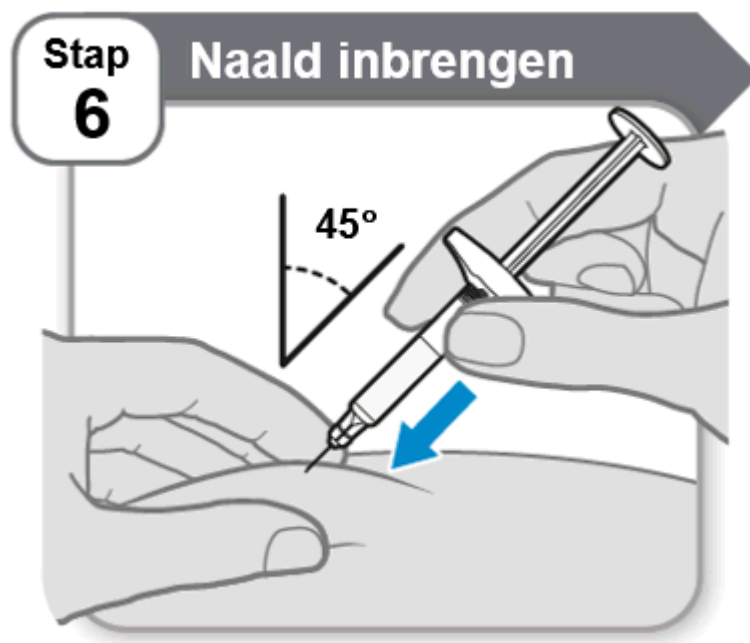
- **Houd** de spuit **vast** bij de cilinder.
- **Trek** de naalddop er voorzichtig recht af.
- **Gooi** de naalddop onmiddellijk **weg** in een afvalbak voor scherpe voorwerpen. U heeft hem niet meer nodig.
- Raak de naald **niet** aan en laat de naald niet in contact komen met oppervlakken.

Opmerking: Het is normaal dat u een paar druppeltjes geneesmiddel bij de punt van de naald ziet.

Let op: Hanteer uw spuit voorzichtig om te voorkomen dat u zich per ongeluk prikt.

Stappen voor de injectie

Stap 6 – Naald inbrengen

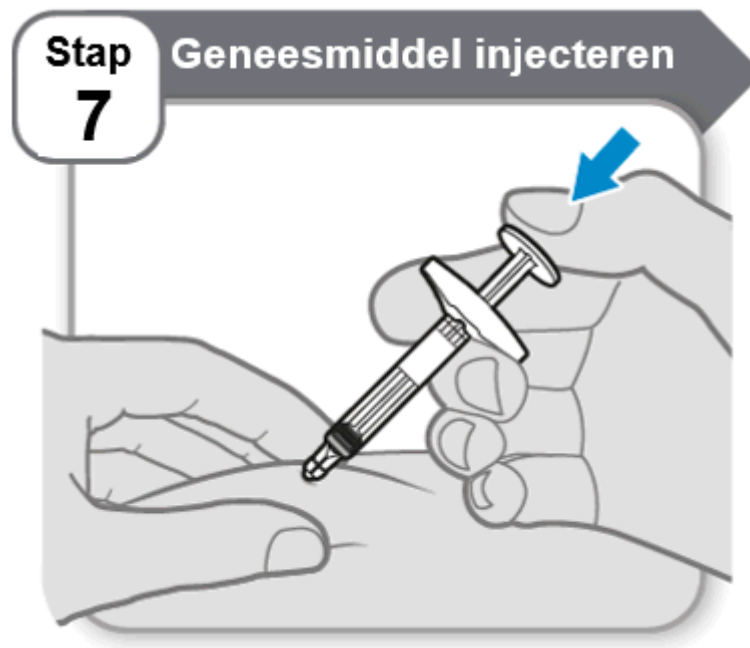


- **Knijp** uw huid tussen uw duim en vingers **samen** om een stevig oppervlak te vormen.
- **Breng** de naald tot de volledige diepte in uw huid **in**, onder een hoek van 45°, zoals op de afbeelding te zien is.

Houd uw huid gedurende de hele injectie samengeknepen.

Let op: Als u na het inbrengen van de naald in uw huid van gedachten verandert over waar u wilt injecteren, moet u de spuit weggooien en een nieuwe Hymfavzi voorgevulde spuit pakken.

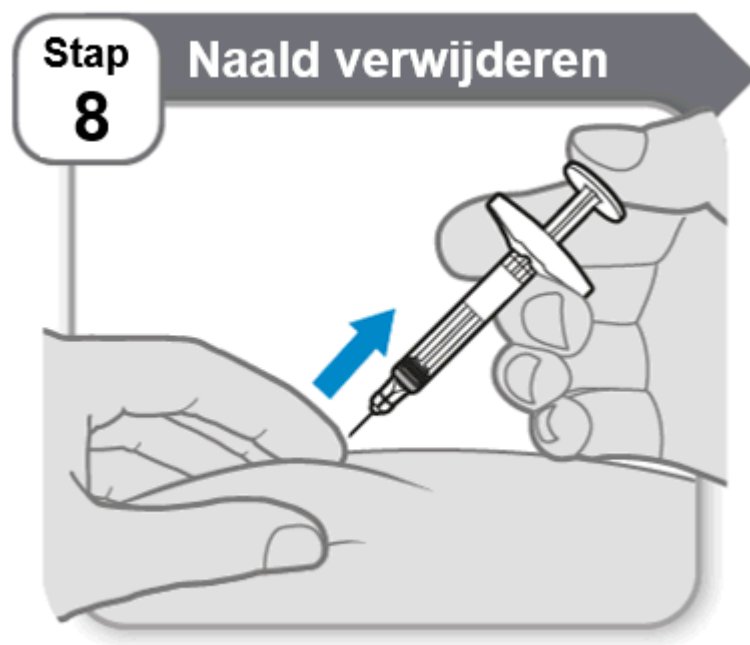
Stap 7 – Geneesmiddel injecteren



- **Duw** de zuiger met een langzame en constante druk helemaal naar beneden tot de cilinder leeg is.

Opmerking: Er wordt aanbevolen om langzaam tot 5 te tellen nadat de zuiger helemaal is ingedrukt voordat u de naald uit uw huid haalt.

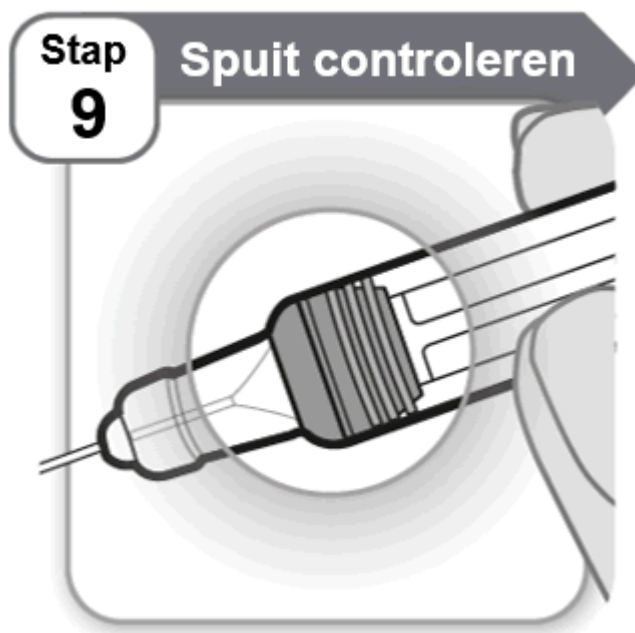
Stap 8 – Naald verwijderen



- **Trek** de naald uit uw huid onder dezelfde hoek waarin de naald erin is gestoken.

Opmerking: Als u een klein druppeltje geneesmiddel op uw huid ziet, wacht dan wat langer voordat u de naald verwijdert als u uw volgende injectie geeft.

Stap 9 – Spuit controleren



- **Controleer** de spuit om er zeker van te zijn dat de grijze zuigerstop zich in de afgebeelde positie bevindt.

Als de grijze zuigerstop zich niet in de afgebeelde positie bevindt, betekent dit dat u geen volledige dosis heeft gekregen. Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.

Steek de naald nooit opnieuw in de huid.

Injecteer niet nog een dosis.

Stap 10 – Nazorg



- Als u een druppel bloed ziet, **druk** dan een paar seconden met een schoon watje of gaasje zachtjes op de injectieplaats.

- Wrijf **niet** over het gebied.

Opmerking: Als het bloeden niet ophoudt, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Stap 11 – Verwijdering



- **Gooi** de gebruikte spuit **weg** in een afvalbak voor scherpe voorwerpen zoals aangegeven door uw arts, verpleegkundige of apotheker en in overeenstemming met de lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.

Zet de naaldbeschermer nooit opnieuw op de naald.

- Gooi spuiten **niet** weg bij het huishoudelijke afval.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hypavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen marstacimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of het kind dat onder uw zorg valt voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hypavzi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hypavzi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hypavzi bevat de werkzame stof marstacimab. Marstacimab is een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat is ontworpen om een specifiek doelwit in het lichaam met de naam *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) te herkennen en zich eraan te hechten.

Hypavzi is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bloedingen te voorkomen of te verminderen bij patiënten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 35 kg, met:

- ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-tekort, wanneer het factor VIII-gehalte in het bloed minder is dan 1%) bij wie zich geen factor VIII-remmers hebben ontwikkeld, of
- ernstige hemofilie B (aangeboren factor IX-tekort, wanneer het factor IX-gehalte in het bloed minder is dan 1%) bij wie zich geen factor IX-remmers hebben ontwikkeld.

Hemofilie A is een erfelijke bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor VIII. Hemofilie B is een erfelijke bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor IX. Factor VIII en factor IX zijn eiwitten die nodig zijn om het bloed te laten stollen en bloeden te laten ophouden. Sommige patiënten met hemofilie kunnen factor VIII- of factor IX-remmers ontwikkelen (antilichamen in het bloed die tegen factor VIII- of factor IX-vervangingsgeneesmiddelen werken en verhinderen dat deze goed werken).

De werkzame stof in Hypavzi, marstacimab, herkent en hecht zich aan TFPI, een eiwit dat verhindert dat bloed te veel stolt. Door zich aan TFPI te hechten, vermindert marstacimab hoe goed het werkt, wat de vorming van trombine (een eiwit dat een doorslaggevende rol speelt bij de bloedstolling wanneer er verwonding of beschadiging van het lichaam is) bevordert. Dit helpt het bloed beter te laten stollen en bloeden te laten ophouden bij patiënten met hemofilie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u twijfelt of u allergisch bent, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Hymfavzi gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u Hymfavzi begint te gebruiken, is het zeer belangrijk dat u contact opneemt met uw arts over het gebruik van andere factor VIII- en factor IX-producten (producten die het bloed laten stollen, maar anders werken dan Hymfavzi) terwijl u Hymfavzi gebruikt. Het is mogelijk dat u andere factor VIII- of factor IX-producten moet gebruiken om doorbraakbloedingen te behandelen terwijl u Hymfavzi gebruikt. Volg de instructies van uw medische zorgverlener over wanneer en hoe u deze factor VIII- of factor IX-producten moet gebruiken zorgvuldig op terwijl u Hymfavzi gebruikt.

Bloedstolsels (trombo-embolische voorvallen)

Hymfavzi zorgt ervoor dat uw bloed beter kan stollen. Van geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Hymfavzi is bekend dat ze bloedstolsels in de bloedvaten veroorzaken (zogenaamde trombo-embolische voorvallen). Bloedstolsels kunnen levensbedreigend zijn. Vertel het uw arts als u in het verleden bloedstolsels heeft gehad of als u een aandoening heeft die uw risico op bloedstolsels verhoogt. Dit geldt ook als u:

- in het verleden een kransslagaderaandoening ofwel coronaire hartziekte heeft gehad (hartziekte veroorzaakt door vernauwing of verstopping van bloedvaten die de hartspeer van bloed voorzien)
- in het verleden ischemische ziekte heeft gehad (verminderde bloedtoevoer vanwege vernauwde of verstopte bloedvaten)
- in het verleden bloedstolsels in aders of slagaders heeft gehad
- momenteel ernstige infecties heeft
- momenteel sepsis (bloedvergiftiging) heeft
- momenteel trauma of letsel door beknelling heeft
- momenteel kanker heeft

Stop met het gebruik van Hymfavzi en neem onmiddellijk contact op met een arts als u verschijnselen van een mogelijk bloedstolsel opmerkt, waaronder de volgende bijwerkingen:

- | | |
|---|-----------------------------|
| • zwelling of pijn in de armen of benen | • flauw voelen |
| • roodheid of verkleuring van uw armen of benen | • hoofdpijn |
| • kortademigheid | • doof gevoel in uw gezicht |
| • pijn op de borst of in de bovenrug | • oogpijn of -zwelling |
| • snelle hartslag | • moeite met zien |
| • bloed ophoesten | |

Allergische reacties

Verschijnselen van een allergische reactie zijn gezien bij personen die Hymfavzi gebruiken. Stop met het gebruik van Hymfavzi en roep onmiddellijk medische hulp in als u verschijnselen van een mogelijke ernstige allergische reactie krijgt, waaronder het volgende:

- | | |
|---|--------------------------------|
| • huiduitslag, netelroos, gegeneraliseerde jeuk | • moeite met ademen of slikken |
| • zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel | • duizeligheid |

Kinderen jonger dan 12 jaar

Hypavzi mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar, en wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel zijn in deze patiëntengroep nog niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hypavzi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Als u zwanger kunt worden, dan moet u een effectieve anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddel) gebruiken tijdens uw behandeling met Hypavzi en gedurende ten minste 1 maand na de laatste injectie.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal het voordeel van het gebruik van Hypavzi voor u afwegen tegen het risico voor uw ongeboren baby.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken of de borstvoeding moet worden stopgezet of dat u moet stoppen met het gebruik van Hypavzi. Uw arts zal het voordeel van het gebruik van Hypavzi voor u afwegen tegen de voordelen van borstvoeding voor uw zuigeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hypavzi heeft geen of een beperkt effect op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Hypavzi bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,2 mg polysorbaat 80 in elke ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Hypavzi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling wordt gestart onder toezicht van een arts die is opgeleid om patiënten met hemofilie te behandelen. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw medische zorgverlener zal u instructies geven om te stoppen met uw huidige behandeling wanneer u overstapt van geneesmiddelen met of zonder factoren op Hypavzi. Neem contact op met uw medische zorgverlener als u twijfelt over wat u moet doen.

Als u ernstig ziek bent of een grote operatie moet ondergaan, vertel uw medische zorgverlener dan dat u Hypavzi gebruikt.

Bijhouden van een overzicht

Noteer elke keer dat u Hypavzi gebruikt de naam en het batchnummer van het geneesmiddel.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Hypavzi wordt gegeven als een injectie onder de huid (subcutane injectie). Niet in een ader of spier injecteren.

- Hymfavzi mag voor een aangename injectie 15 tot 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen in de doos, uit direct zonlicht. Hymfavzi mag nooit worden opgewarmd, zoals in heet water of de magnetron.

Voordat u de pen voor de eerste keer gebruikt, zal uw arts, verpleegkundige of apotheker u en/of uw verzorger laten zien hoe Hymfavzi moet worden geïnjecteerd. **Als u Hymfavzi zelf injecteert of als uw verzorger het injecteert, moet u of uw verzorger de gedetailleerde instructies voor gebruik op de achterkant van deze bijsluiter zorgvuldig lezen en opvolgen.**

Waar moet u Hymfavzi injecteren?

- Uw arts of verpleegkundige zal u en/of uw verzorger laten zien in welke gebieden van het lichaam Hymfavzi geïnjecteerd moet worden. De beste plaats om Hymfavzi toe te dienen is de buik of de dij. Injecties mogen alleen in de billen worden gegeven door een verzorger, arts of verpleegkundige.
- Verander de injectieplaats op uw lichaam elke keer dat een injectie wordt gegeven.
- Indien meer dan één injectie nodig is om een volledige dosis toe te dienen, moet elke injectie op een andere injectieplaats worden gegeven.
- Als u ook nog andere geneesmiddelen gebruikt die onder de huid moeten worden geïnjecteerd, moeten deze injecties op een andere injectieplaats worden gegeven.

Hoeveel Hymfavzi moet u gebruiken?

Uw behandeling begint met een oplaaddosis die daarna wordt gevolgd door een onderhoudsdosis die elke week wordt gegeven:

- Oplaaddosis (een hogere startdosis om snel een spiegel in het lichaam op te bouwen): de aanbevolen dosis is 300 mg.
- Onderhoudsdosis: de aanbevolen dosis is 150 mg.

U moet dit geneesmiddel eenmaal per week (op welk tijdstip van de dag dan ook) en elke week op dezelfde dag gebruiken.

U moet noteren welke dag van de week u Hymfavzi gebruikt om u te helpen herinneren dit geneesmiddel eenmaal per week te injecteren.

Afhankelijk van hoe u op Hymfavzi reageert, kan uw arts uw onderhoudsdosering zo nodig veranderen in maximaal 300 mg eenmaal per week.

Gebruik bij jongeren tot 18 jaar

Hymfavzi kan worden gebruikt bij jongeren van 12 jaar en ouder. Een jongere kan het geneesmiddel zelf injecteren op voorwaarde dat de arts of verpleegkundige en de ouder of verzorger daarmee akkoord gaan en de patiënt hiervoor is getraind.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Hymfavzi heeft gebruikt dan u zou moeten, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. U kunt het risico lopen om bijwerkingen zoals bloedstolsels te krijgen en medische hulp nodig hebben. Gebruik Hymfavzi altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Bent u uw geplande dosis vergeten? Injecteer de vergeten dosis dan zo snel mogelijk vóór de dag van de volgende geplande dosis. Ga vervolgens door met het injecteren van het geneesmiddel zoals gepland. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Bent u twee geplande doses na elkaar vergeten (dat wil zeggen dat het langer dan 13 dagen geleden is sinds uw laatste injectie)? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts en vraag wat u moet doen.
- Twijfelt u over wat u moet doen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Hymfavzi zonder dit met uw arts te bespreken. Als u met het gebruik van Hymfavzi stopt, is het mogelijk dat u niet meer beschermd bent tegen bloedingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Hymfavzi kan huiduitslag veroorzaken (waargenomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers), die ernstig kan zijn. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige huiduitslag heeft: sommige soorten huiduitslag kunnen ernstig zijn. Gebruik Hymfavzi niet opnieuw voordat u met uw arts over uw huiduitslag heeft overlegd.

Stop met het gebruik van Hymfavzi en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u klachten of verschijnselen van een mogelijk bloedstolsel opmerkt. Raadpleeg rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’ voor een lijst van mogelijke verschijnselen van een bloedstolsel (trombo-embolisch voorval).

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een reactie in het gebied waar de injectie is gegeven (waaronder jeuk, zwelling, roodheid, pijn, blauwe plek, verharding)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- hoge bloeddruk
- jeuk (pruritus)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de voorgevulde pen en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Hympavzi kan uit de koelkast worden gehaald en in de oorspronkelijke verpakking gedurende maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. Plaats Hympavzi na bewaring op kamertemperatuur niet terug in de koelkast. Indien Hympavzi langer dan 7 dagen op kamertemperatuur is geweest, gooi het dan weg, zelfs als het nog ongebruikt geneesmiddel bevat.

Niet schudden.

Haal Hympavzi vóór gebruik uit de koelkast. Hympavzi kan voor een aangename injectie 15 tot 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen in de doos, uit direct zonlicht.

Controleer de oplossing op deeltjes of verkleuring alvorens het geneesmiddel te gebruiken. Niet gebruiken als u merkt dat het geneesmiddel troebel of donkergeel is, of als het vlokken of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is marstacimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumedetaat, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, polysorbaat 80 (E433), sacharose, water voor injecties (zie rubriek 2 'Hympavzi bevat polysorbaat 80' en 'Hympavzi bevat natrium').

Hoe ziet Hympavzi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hympavzi is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen.

Elke verpakking Hympavzi bevat 1 voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Hympavzi 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Deze ‘instructies voor gebruik’ bevatten informatie over hoe Hympavzi moet worden geïnjecteerd.

Lees deze ‘instructies voor gebruik’ zorgvuldig voordat Hympavzi voorgevulde pen wordt gebruikt en elke keer wanneer u een herhalingsvoorschrift krijgt, omdat er nieuwe informatie kan zijn.

Uw arts, verpleegkundige of apotheker moet u of uw verzorger laten zien hoe u een dosis Hympavzi op de juiste manier moet voorbereiden en injecteren voordat u het voor de eerste keer gebruikt.

Injecteer uzelf of iemand anders niet voordat u is voorgedaan hoe Hympavzi moet worden geïnjecteerd.

Belangrijke informatie

- Elke Hympavzi voorgevulde pen is een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik (in deze ‘instructies voor gebruik’ ‘pen’ genoemd). De Hympavzi voorgevulde pen bevat 150 mg Hympavzi voor injectie onder de huid (subcutaan).
- Hympavzi **niet** in een ader of spier injecteren.
- Hympavzi **niet** schudden.
- Om u eraan te helpen herinneren wanneer u Hympavzi moet injecteren, kunt u dat van tevoren op uw kalender aangeven. Bel uw arts, verpleegkundige of apotheker als u of uw verzorger vragen heeft over hoe Hympavzi op de juiste manier geïnjecteerd moet worden.

Hoe bewaart u dit middel?

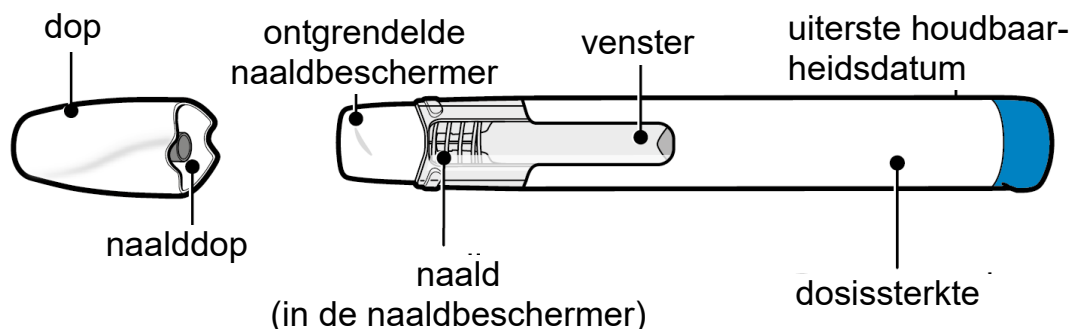
- Ongebruikt Hympavzi bewaren in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C. Hympavzi niet in de vriezer bewaren. Hympavzi bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen direct licht.
- Indien nodig mag Hympavzi in de oorspronkelijke verpakking op kamertemperatuur tot maximaal 30 °C worden bewaard gedurende maximaal 7 dagen. Hympavzi **niet** gebruiken als het langer dan 7 dagen uit de koelkast is geweest. Gooi Hympavzi dat langer dan 7 dagen op kamertemperatuur is bewaard weg.
- **Niet** gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de Hympavzi voorgevulde pen gedrukt staat.
- **Houd Hympavzi en alle geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.**

Benodigdheden voor de Hympavzi-injectie

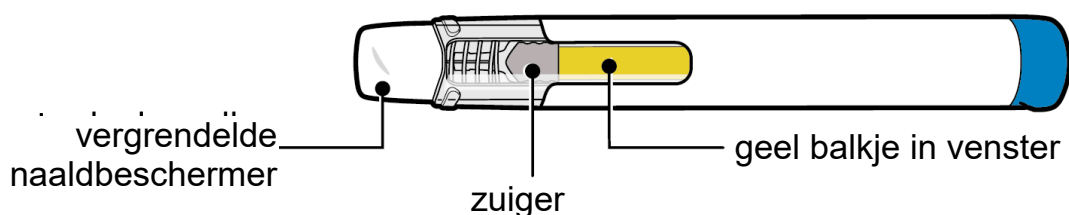
Verzamel de volgende benodigdheden op een schoon, plat oppervlak:

- 1 Hympavzi voorgevulde pen.
- 1 alcoholdoekje (niet meegeleverd).
- 1 watje of gaasje (niet meegeleverd).
- 1 afvalbak voor scherpe voorwerpen om pennen weg te gooien (niet meegeleverd).

HYMPAVZI voorgevulde pen VÓÓR gebruik:



HYMPAVZI voorgevulde pen NA gebruik:



Stappen voor voorbereiding

Stap 1 – Klaarmaken

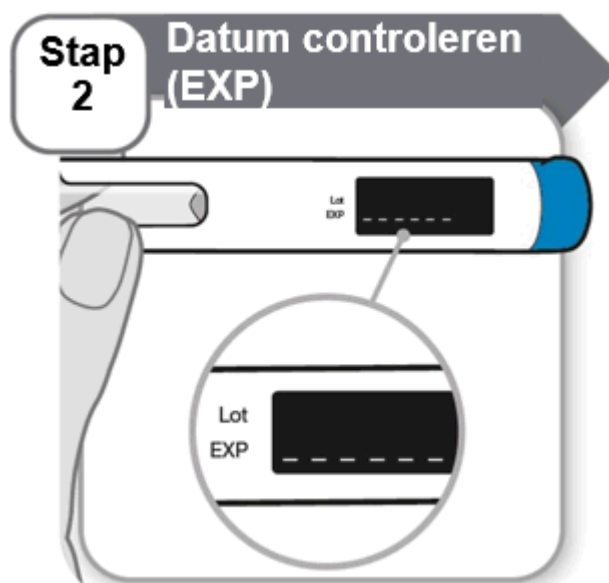
Haal de pen uit de doos en leg deze niet in direct zonlicht.

- **Controleer** of de naam Hympavzi op de doos en het etiket van de pen staat.
- **Controleer de pen** op zichtbare schade zoals barsten of lekken.
- **Was uw handen en droog ze af.**
- **Haal de dop niet van de pen tot u klaar bent om te injecteren.**
- **Gooi de pen weg** als deze beschadigd is, of als de pen of de doos met de pen is gevallen.
- Gebruik de pen **niet** als:
 - deze is bewaard in direct licht. Blootstelling aan kamerlicht tijdens de voorbereiding en de injectie van de dosis is aanvaardbaar.
 - de pen bevroren of ontdooid is geweest of langer dan 7 dagen buiten de koelkast is geweest.
- De pen **niet** schudden. Schudden kan Hympavzi beschadigen.

Opmerking: Laat de pen voor een aangename injectie in de doos, uit de buurt van direct zonlicht, gedurende ongeveer 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen.

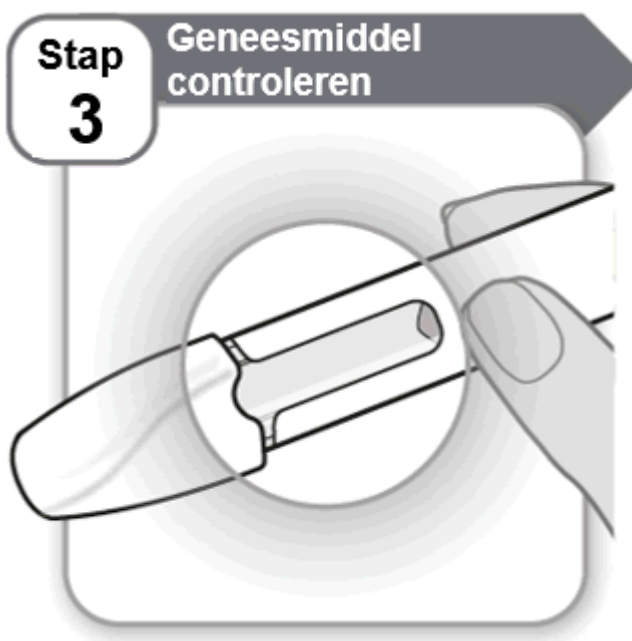
Verwarm de pen **niet** op een andere manier, zoals in een magnetron of in heet water.

Stap 2 – Datum controleren (EXP)



- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) die op het etiket van de pen gedrukt staat.
- **Niet** gebruiken als de uiterste gebruiksdatum verstreken is.

Stap 3 – Geneesmiddel controleren

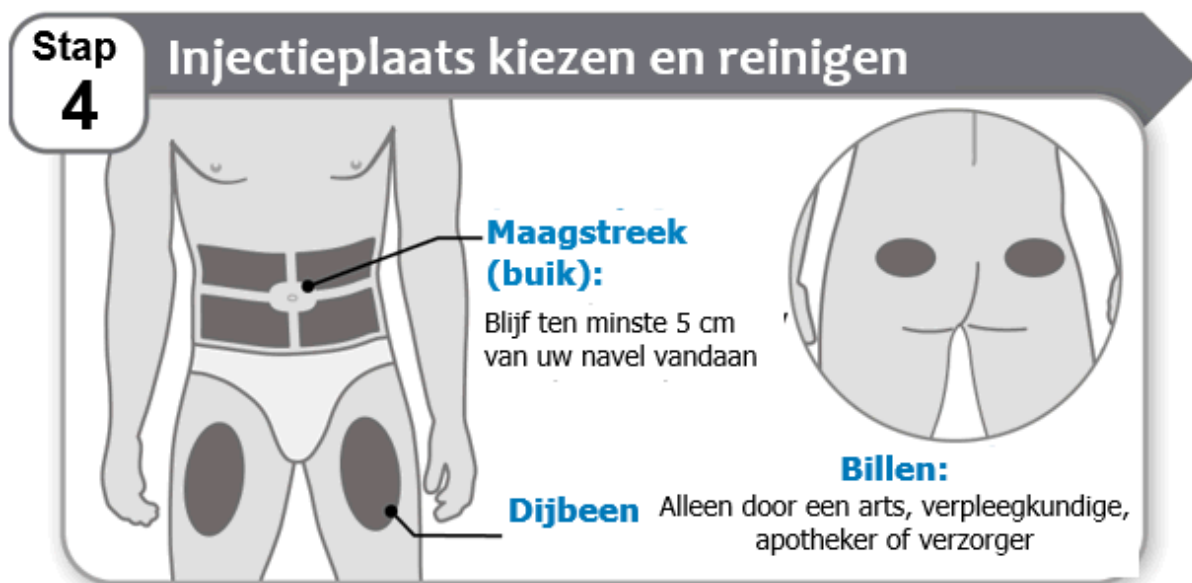


- **Bekijk** het geneesmiddel zorgvuldig door het venster op de pen.
 - Het geneesmiddel moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn.
 - Gebruik de pen **niet** als het geneesmiddel troebel of donkergeel is, of als het vlokken of deeltjes bevat.

Opmerking: De aanwezigheid van luchtbelletjes in het venster is normaal.

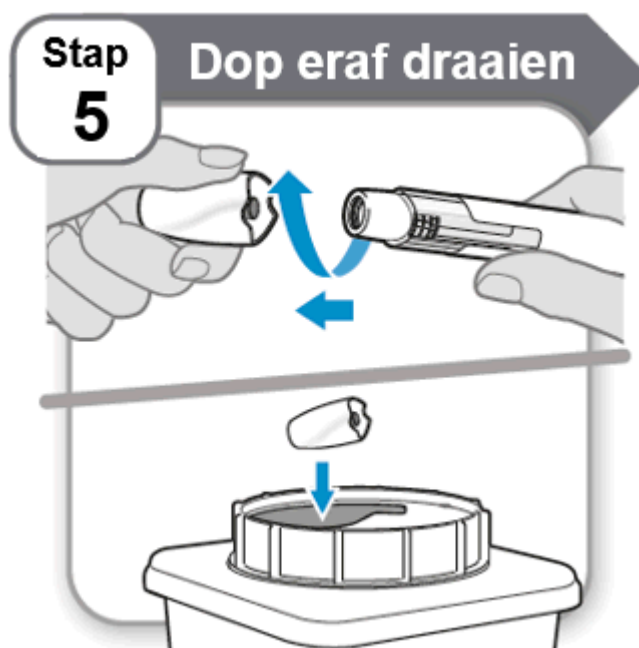
Als u vragen heeft over het geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Stap 4 – Injectieplaats kiezen en reinigen



- **Kies** een injectieplaats in uw maagstreek (buik) of dijbeen, tenzij uw arts, verpleegkundige of apotheker een andere plaats heeft voorgesteld. Hymoviz mag ook in uw bil worden geïnjecteerd, maar alleen door een arts, verpleegkundige, apotheker of verzorger. Blijf ten minste 5 cm van uw navel vandaan.
- **Verander** iedere keer dat u zichzelf een injectie met Hymoviz geeft van injectieplaats. U kunt hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken, maar zorg dan dat u in dat gebied een andere injectieplaats gebruikt.
- **Reinig** de injectieplaats met water en zeep, of met een alcoholdoekje als dat gemakkelijker is.
- **Laat** de plaats drogen. De injectieplaats **niet** aanraken, droog wapperen of blazen.
- Injecteer Hymoviz **niet** in benige gebieden of in gebieden waar uw huid blauwe plekken bevat, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard is. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striae.
- Hymoviz **niet** in een ader of spier injecteren.
- Hymoviz **niet** door uw kleding heen injecteren.

Stap 5 – Dop eraf draaien



- **Draai** de dop **los en trek** hem eraf.
- **Gooi** de dop onmiddellijk **weg** in een afvalbak voor scherpe voorwerpen. U heeft hem niet meer nodig.

Opmerking:

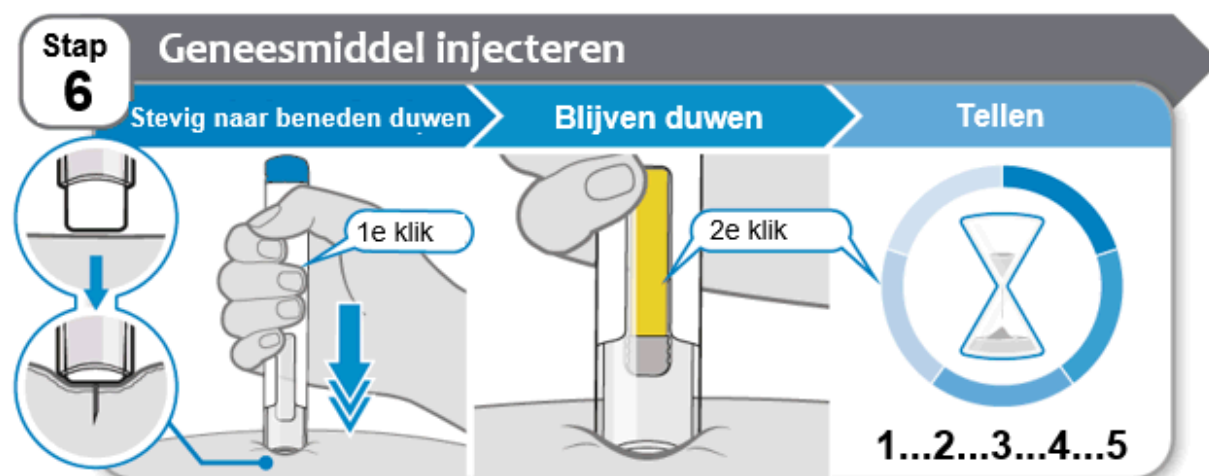
- Het is normaal dat u een paar druppeltjes geneesmiddel bij de punt van de naald ziet.
- De naalddop blijft na verwijdering van de dop in de dop.

Let op: Hanteer de pen voorzichtig, want er zit een naald in.

Plaats of druk uw hand **niet** over de naaldbeschermer. Dit kan prikletsel veroorzaken.

Stappen voor de injectie

Stap 6 – Geneesmiddel injecteren



- **Duw** de pen **stevig naar beneden** tegen uw huid onder een hoek van 90° en **blijf duwen** tot de injectie klaar is (stap 7). U hoort de **1e klik** als de injectie begint.

- **Blijf** de pen stevig tegen uw huid **duwen** terwijl het gele balkje in het venster zichtbaar wordt. U hoort een **2e klik** als de injectie **bijna** klaar is.
- **Tel langzaam tot 5 nadat u de 2e klik hoort** om er zeker van te zijn dat u een volledige dosis krijgt.

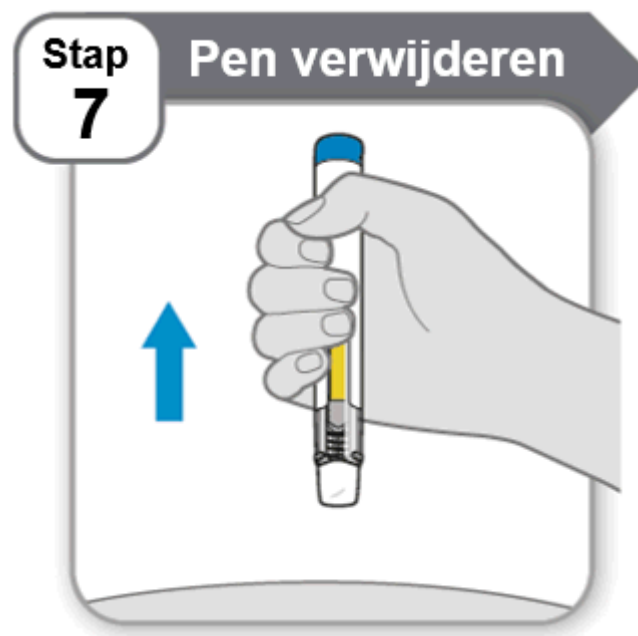
Haal de pen pas van uw huid als u langzaam tot 5 heeft geteld nadat u de 2e klik heeft gehoord en tot het gele balkje het venster volledig vult.

Opmerking: De naald gaat in uw huid terwijl u de pen naar beneden duwt. Uw arts, verpleegkundige of apotheker kan voorstellen om uw huid zachtjes samen te knijpen terwijl u injecteert.

Opmerking: Als u geen klik hoort wanneer u de pen tegen uw huid duwt, probeer dan harder naar beneden te duwen. Als u de injectie nog steeds niet kunt starten, neem dan een nieuwe Hymavzi voorgevulde pen.

Let op: Als u na het inbrengen van de naald in uw huid van gedachten verandert over waar u wilt injecteren, moet u de pen weggooiden en een nieuwe Hymavzi voorgevulde pen pakken.

Stap 7 – Pen verwijderen

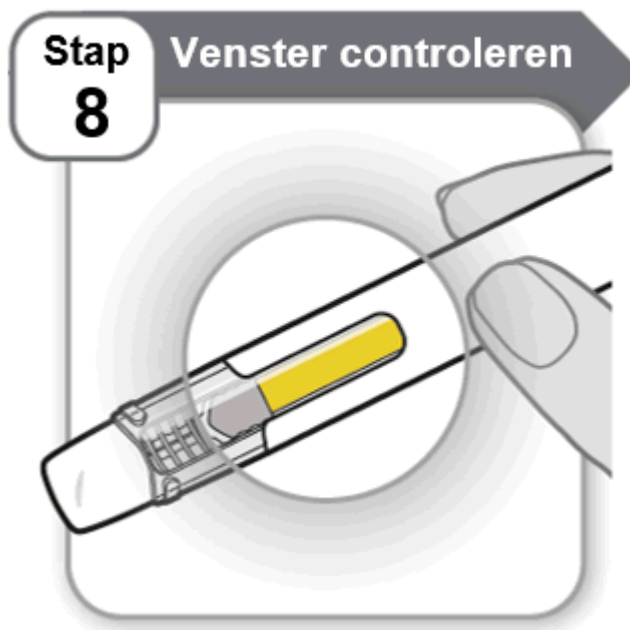


- **Haal** de pen uit uw huid.
 - Als u een klein druppeltje geneesmiddel op uw huid ziet, wacht dan wat langer voordat u de pen verwijdert als u uw volgende injectie geeft.

Opmerking: Nadat u de pen uit uw huid heeft gehaald, zal de naald automatisch worden bedekt en wordt de naaldbeschermers op zijn plaats vergrendeld.

De pen kan niet opnieuw worden gebruikt.

Stap 8 – Venster controleren



- **Controleer** het venster om er zeker van te zijn dat al het geneesmiddel is geïnjecteerd.

Als het gele balkje zich niet in de afgebeelde positie bevindt, betekent dit dat u geen volledige dosis heeft gekregen. Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor hulp.

Injecteer niet nog een dosis.

Stap 9 – Nazorg



- Als u een druppel bloed ziet, **druk** dan een paar seconden met een schoon watje of gaasje zachtjes op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** over het gebied.

Opmerking: Als het bloeden niet ophoudt, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Stap 10 – Verwijdering



- **Gooi** de gebruikte pen **weg** in een afvalbak voor scherpe voorwerpen zoals aangegeven door uw arts, verpleegkundige of apotheker en in overeenstemming met de lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.
- Gooi pennen **niet** weg bij het huishoudelijke afval.