

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hympavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hympavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de marstacimab em 1 ml de solução.

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de marstacimab em 1 ml de solução.

Marstacimab é um anticorpo monoclonal humano da classe das imunoglobulinas G de tipo 1 (IgG1) produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) através de tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Hympavzi contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução transparente, incolor a amarela clara com um pH de 5,8 e osmolaridade de aproximadamente 324 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hympavzi é indicado para a profilaxia de rotina de episódios hemorrágicos em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso mínimo de 35 kg, com:

- Hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):
 - Sem inibidores do fator VIII que têm doença grave (FVIII < 1%)
 - Com inibidores do fator VIII
- Hemofilia B (deficiência congénita de fator IX):
 - Sem inibidores do fator IX que têm doença grave (FIX < 1%)
 - Com inibidores do fator IX

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de hemofilias. O tratamento deve ser iniciado numa fase não hemorrágica.

Posologia

A dose recomendada para doentes com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso mínimo de 35 kg, é uma dose de carga inicial de 300 mg administrada por injeção subcutânea, com posteriores doses de 150 mg por injeção subcutânea uma vez por semana, a qualquer hora do dia.

Duração do tratamento

Hympavzi destina-se ao tratamento profilático de longa duração.

Ajustes da dose durante o tratamento

Pode ser ponderado um ajuste da dose para 300 mg por injeção subcutânea semanal em doentes com peso ≥ 50 kg, quando o controlo dos acontecimentos hemorrágicos é considerado inadequado pelo profissional de saúde. A dose semanal máxima de 300 mg não deve ser excedida.

Orientação para o tratamento de hemorragias intercorrentes

Não devem ser utilizadas doses adicionais de Hympavzi para tratar acontecimentos de hemorragia intercorrente. Para orientação para o tratamento no caso de hemorragias intercorrentes, ver secção 4.4.

Controlo em doentes com doença grave aguda

Nas doenças graves agudas com expressão aumentada de fator tecidual, tais como infeção grave, sépsis, traumatismo, lesões por esmagamento e cancro, a potenciação da resposta inflamatória através da inibição concomitante do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) pode constituir um risco de reações adversas, especialmente de trombose (ver secção 4.4).

O tratamento de doença grave aguda deve ser realizado de acordo com os cuidados de saúde normais locais e, nesta situação, o tratamento continuado com Hympavzi deve ser ponderado contra os potenciais riscos envolvidos. Poderá justificar-se uma monitorização adicional quanto a reações adversas e ao desenvolvimento de tromboembolia quando marstacimab é administrado a estes doentes. Hympavzi deve ser interrompido temporariamente caso ocorram sintomas clínicos, achados imagiológicos e/ou laboratoriais consistentes com acontecimentos trombóticos, os quais devem ser tratados conforme clinicamente indicado. A terapêutica com Hympavzi poderá ser retomada assim que o doente tenha recuperado clinicamente, segundo o critério do profissional de saúde (ver a secção “Dose esquecida” a seguir).

Dose esquecida

Para doentes a receber uma dose de manutenção de 150 mg

Se uma dose for esquecida, a dose esquecida deve ser administrada logo que possível antes do dia da próxima dose programada e, em seguida, deve retomar-se o esquema posológico semanal de 150 mg por via subcutânea habitual (o mesmo esquema utilizado antes da dose esquecida ou um novo esquema com base na data da administração da dose esquecida).

Se tiverem passado mais de 13 dias desde a última dose, então deve ser administrada uma dose de carga de 300 mg por injeção subcutânea seguida, daí em diante, pelo recomeço do esquema com 150 mg por injeção subcutânea uma vez por semana.

Para doentes a receber uma dose de manutenção de 300 mg

Se uma ou mais doses forem esquecidas, a dose esquecida deve ser administrada logo que possível e, em seguida, deve retomar-se o esquema posológico semanal de 300 mg por via subcutânea habitual (o mesmo esquema utilizado antes da dose esquecida ou um novo esquema com base na data da administração da dose esquecida).

Mudança para Hympavzi

Mudança de terapêutica de substituição de fator profilática ou agentes de *bypass* para Hympavzi: antes de iniciar Hympavzi, os doentes devem descontinuar o tratamento com concentrados de fator de coagulação (concentrados de fator VIII ou fator IX) ou agentes de *bypass* (por exemplo, FVIIa recombinante [rFVIIa] ou concentrado de complexo de protrombina ativado [CCPa]). Os doentes podem iniciar Hympavzi em qualquer momento após terem descontinuado os concentrados de fator de coagulação ou os agentes de *bypass*.

Mudança de medicamentos para a hemofilia não baseados em fator para Hympavzi: não estão disponíveis dados de estudos clínicos para orientar a passagem dos doentes de outros medicamentos para a hemofilia não baseados em fator para o marstacimab. Embora não tenha sido estudado um período de suspensão, uma abordagem é, antes de iniciar o tratamento com Hympavzi, permitir um período de suspensão adequado (pelo menos 5 semividas) do agente anterior com base na semivida que consta na informação do medicamento. Poderá ser necessário suporte hemostático com concentrados de fator de coagulação ou agentes de *bypass* durante a mudança de outros medicamentos para a hemofilia não baseados em fator para Hympavzi.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não são recomendados ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Marstacimab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Compromisso renal

Não se recomendam ajustes da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 5.2). Marstacimab não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado ou grave.

Idosos

Não se recomendam ajustes da dose em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

Hympavzi não deve ser utilizado em crianças com menos de 1 ano de idade devido a potenciais problemas de segurança. A segurança e eficácia de marstacimab em doentes pediátricos com < 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. A segurança e eficácia de marstacimab em adolescentes com um peso corporal < 35 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Controlo no contexto perioperatório

A segurança e eficácia de marstacimab não foram avaliadas formalmente no contexto cirúrgico. Em estudos clínicos, existiram doentes submetidos a pequenos procedimentos cirúrgicos sem descontinuar a profilaxia com Hympavzi.

No caso de grandes cirurgias, recomenda-se a interrupção de Hympavzi, no mínimo, 7 dias antes, e iniciar o controlo segundo os cuidados de saúde normais locais com concentrado de fator de coagulação ou agente de *bypass* e medidas para gerir o risco de trombose venosa, o qual pode ser elevado no período perioperatório. Deve ser consultada a informação do medicamento do concentrado de fator de coagulação ou agente de *bypass* para obter orientação em termos de dosagem em doentes com hemofilia que vão ser submetidos a grandes cirurgias. O reinício da terapêutica com Hympavzi deve ter em consideração o estado clínico geral do doente, incluindo a presença de fatores de risco tromboembólico pós-cirúrgicos, a utilização de outros medicamentos hemostáticos e outros medicamentos concomitantes (ver a secção “Dose esquecida” acima).

Indução de tolerância imunológica (ITI)

A segurança e eficácia de marstacimab em doentes a receber ITI não foram estabelecidas e não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Hympavzi destina-se apenas a injeção subcutânea.

Hympavzi destina-se a utilização sob a supervisão de um profissional de saúde. Após treino adequado da técnica de injeção subcutânea, o doente ou o cuidador podem injetar o medicamento se um profissional de saúde determinar que tal é apropriado.

Antes da administração subcutânea, Hympavzi pode ser retirado do frigorífico e deixado a aquecer à temperatura ambiente dentro da embalagem durante cerca de 15 a 30 minutos, afastado da luz solar direta (ver secções 6.4 e 6.6). O medicamento não deve ser aquecido recorrendo a uma fonte de calor, tal como água quente ou um micro-ondas.

Os locais de injeção recomendados são o abdómen (pelo menos a 5 cm de distância do umbigo) e as coxas. Outros locais são aceitáveis, se necessário. A administração de Hympavzi na parte superior do braço (seringa pré-cheia apenas) e nas nádegas (caneta pré-cheia apenas) deve ser realizada exclusivamente por um cuidador ou profissional de saúde. O medicamento não deve ser administrado em regiões ósseas ou em áreas onde a pele tenha equimoses, esteja vermelha, sensível ao toque ou dura ou em áreas onde existam cicatrizes ou estrias.

Para a dose de carga de 300 mg, cada uma das duas injeções de 150 mg de Hympavzi deve ser administrada num local de injeção diferente.

Recomenda-se alternar o local de injeção, em cada injeção.

Hympavzi não deve ser injetado em veias ou músculos.

Durante o tratamento com Hympavzi, outros medicamentos para administração subcutânea devem, de preferência, ser injetados em locais anatómicos diferentes.

Para obter instruções detalhadas sobre a administração do medicamento, consultar a secção 6.6 e as “Instruções de utilização” fornecidas no fim do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Acontecimentos tromboembólicos

A retirada da inibição pelo TFPI pode aumentar o potencial de coagulação do doente e contribuir para o seu risco multifatorial individual de acontecimentos tromboembólicos. Foram notificados acontecimentos arteriais e venosos trombóticos, incluindo embolia, em estudos clínicos com marstacimab (ver secção 4.8). Tais acontecimentos ocorreram em indivíduos com vários fatores de

risco para tromboembolia. Os seguintes doentes poderão estar em risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos com a utilização deste medicamento:

- doentes com antecedentes de doença arterial coronária, trombose venosa ou arterial ou doença isquémica,
- doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia, incluindo, entre outros, condições pró-trombóticas genéticas (por exemplo, Fator V de Leiden), doentes em períodos de imobilização prolongados, obesidade e tabagismo,
- doentes atualmente com doença grave aguda com aumento da expressão do fator tecidual (tais como infeção grave, sépsis, traumatismo, lesões por esmagamento, cancro)
- doentes tratados no contexto perioperatório e/ou submetidos a cirurgia (ver secção 4.2). No contexto perioperatório, a utilização concomitante de Hymavzi com outros agentes hemostáticos pode, potencialmente, aumentar o risco de trombose.

Marstacimab não foi estudado em doentes com antecedentes de acontecimentos tromboembólicos (ver secção 5.1) e a experiência em doentes com doença grave aguda é limitada.

Os benefícios e os riscos de utilizar Hymavzi em doentes com antecedentes de acontecimentos tromboembólicos, com fatores de risco conhecidos para tromboembolia ou atualmente com doença grave aguda devem ser considerados. Os doentes em risco devem ser monitorizados quanto a sinais precoces de trombose e devem ser instituídas medidas profiláticas contra tromboembolia, de acordo com as recomendações atuais e os cuidados de saúde normais. A profilaxia com Hymavzi deve ser interrompida caso ocorram achados consistentes com um diagnóstico de tromboembolia e os doentes devem ser controlados conforme clinicamente indicado.

A utilização de medicamentos anti-inibidor da via do fator tecidual (anti-TFPI), incluindo o marstacimab, foi associada ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas em doentes expostos a agentes hemostáticos adicionais (ou seja, agentes de *bypass*) com um pequeno intervalo entre si. Em doentes a receber marstacimab, foram administrados em segurança medicamentos à base de fator VIII e fator IX e agentes de *bypass* para o tratamento de hemorragias intercorrentes. Se forem indicados medicamentos à base de fator VIII ou fator IX ou agentes de *bypass* em doentes a receber profilaxia com marstacimab, recomenda-se a dose eficaz mínima, de acordo com a informação do medicamento. Os doentes devem ser informados e monitorizados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de acontecimentos tromboembólicos. Em caso de suspeita de acontecimentos tromboembólicos, Hymavzi deve ser descontinuado e deve ser iniciado o tratamento médico adequado.

Orientação para o tratamento de hemorragias intercorrentes

Podem ser administrados medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou agentes de *bypass* (por exemplo, rFVIIa ou CCPa) para o tratamento de hemorragias intercorrentes em doentes a receber Hymavzi. Não devem ser utilizadas doses adicionais de Hymavzi para tratar acontecimentos de hemorragia intercorrente. Os profissionais de saúde devem conversar com todos os doentes e/ou cuidadores sobre a dose e a hora de administração dos concentrados de fator de coagulação ou agentes de *bypass*, se forem necessários, durante a profilaxia com Hymavzi.

No tratamento de hemorragias intercorrentes com medicamentos à base de fator VIII ou fator IX ou com agentes de *bypass*, recomenda-se a dose eficaz mais baixa, de acordo com as informações de prescrição do medicamento. Os profissionais de saúde devem consultar a informação do medicamento do concentrado de fator de coagulação ou agente de *bypass* que está a ser utilizado. No caso do rFVIIa, recomenda-se uma dose máxima de 90 µg/kg de peso corporal por dose e uma frequência máxima de administração a cada 2 horas. No caso do CCPa, recomenda-se uma dose máxima de 100 unidades/kg de peso corporal num período de 24 horas.

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações cutâneas de erupção cutânea e prurido que podem refletir uma hipersensibilidade ao fármaco em doentes tratados com marstacimab (ver secção 4.8). Se os doentes tratados com Hympavzi desenvolverem uma reação de hipersensibilidade grave, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem Hympavzi e a procurarem tratamento de emergência imediatamente.

Efeitos do marstacimab nas análises da coagulação

A terapêutica com marstacimab não produziu alterações clinicamente significativas em quantificações padrão da coagulação, incluindo o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT) e o Tempo de Protrombina (TP).

Excipientes

Teor em polissorbato

Este medicamento contém polissorbato 80. O polissorbato 80 pode causar reações de hipersensibilidade.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com o marstacimab.

Foram realizados estudos farmacodinâmicos de interação medicamentosa *in vitro* não clínicos que apoiam a utilização concomitante de marstacimab com agentes de *bypass* (por exemplo, rFVIIa ou CCPa) no tratamento de hemorragias intercorrentes. A combinação de marstacimab com rFVIIa ou CCPa (em plasma de hemofilia A e B com inibidores) resultou no aumento da produção de trombina, comparado com o tratamento apenas com marstacimab, sem exceder os níveis máximos de trombina alcançados em plasma não hemofílico tratado apenas com marstacimab; em alguns casos, os níveis de trombina situaram-se dentro do intervalo relatado para plasma normal não hemofílico.

Estudos farmacodinâmicos de interação medicamentosa *in vivo* não clínicos, realizados em ratos com níveis normais de FVIII e FIX, também apoiam o uso concomitante de marstacimab com rFVIIa com uma dose clínica máxima de $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ ou com CCPa com uma dose clínica máxima de 100 unidades/kg para o tratamento de hemorragias intercorrentes. Foi observado um aumento da incidência e/ou gravidade de trombos/êmbolos agudos nos pulmões e no local da injeção em ratos com hemostasia normal com doses mais elevadas de rFVIIa (ver secção 5.3).

Para orientação sobre a utilização de concentrados de fator de coagulação ou agentes de *bypass* para o tratamento de hemorragias intercorrentes em doentes a receber profilaxia com marstacimab, ver secção 4.4.

Uma vez que é um anticorpo monoclonal (AcM), é de esperar que o marstacimab seja depurado através de vias catabólicas. Assim sendo, é improvável que exista um impacto na sua depuração através de uma interação com medicamentos concomitantes depurados através de vias não catabólicas. Igualmente, não se prevê um efeito indireto de um medicamento biológico, como é o caso do marstacimab, na expressão das enzimas do citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e

até, pelo menos, 1 mês após a descontinuação do tratamento com Hymravzi.

Gravidez

Não existem estudos clínicos sobre a utilização de marstacimab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com marstacimab. Desconhece-se se Hymravzi pode causar efeitos nefastos nos fetos quando é administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Hymravzi deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe ultrapassar o risco para o feto, tendo em consideração que, durante a gravidez e após o parto, o risco de trombose está aumentado e que diversas complicações da gravidez estão ligadas a um risco acrescido de coagulação intravascular disseminada (CID).

Amamentação

Desconhece-se se marstacimab é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto do marstacimab na produção de leite ou a sua presença no leite materno. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o parto, diminuindo para concentrações baixas pouco tempo depois; consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos amamentados durante este curto período. Após isso, o marstacimab pode ser utilizado durante a amamentação, se for clinicamente indicado.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em humanos. Por conseguinte, o efeito de marstacimab sobre a fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Hymravzi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral de marstacimab tem por base os dados agrupados provenientes de estudos clínicos. A reação adversa medicamentosa mais grave comunicada nos estudos clínicos com marstacimab foi a trombose (0,6%) (ver secção 4.4).

As reações adversas notificadas com mais frequência após o tratamento com marstacimab foram reações no local de injeção (RLI) (11,4%).

Lista tabelada de reações adversas

Os dados da segurança apresentados na Tabela 1 baseiam-se nos dados agrupados do estudo de Fase 3 de segurança e eficácia (BASIS) e dos doentes que passaram do estudo BASIS para o estudo de extensão em regime aberto (OLE; *open-label extension*) (ver secção 5.1). Os dados da Fase de Tratamento Ativo com 12 meses de duração do estudo principal de Fase 3 refletem a exposição de 167 doentes do sexo masculino com hemofilia A ou B com inibidores (30,5%) ou sem inibidores (69,5%) de marstacimab, que receberam tratamento uma vez por semana. Dos 167 doentes, 135 (80,8%) eram adultos (18 anos de idade ou mais) e 32 (19,2%) eram adolescentes (dos 12 anos até < 18 anos). Um total de 154 dos 159 doentes que completaram o período de tratamento de 12 meses foram incluídos subsequentemente no estudo OLE em curso. A mediana da duração total da exposição foi de 1225 dias (amplitude de 28 a 1659 dias).

A Tabela 1 resume as reações adversas notificadas em doentes que receberam profilaxia com marstacimab. As reações adversas listadas na tabela a seguir são apresentadas por classe de sistemas

de órgãos (CSO) e por categorias de frequência, definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ^a	Frequente
Vasculopatias	Hipertensão Acontecimentos tromboembólicos (trombose ^b)	Frequente Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^c Prurido	Frequente Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção ^c	Muito frequente

a. Cefaleia inclui cefaleia e enxaqueca.

b. RAM comunicada no estudo de extensão em regime aberto.

c. ver “Descrição de reações adversas selecionadas”

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

No total, 19 (11,4%) doentes tratados com marstacimab notificaram RLI. A maioria das RLI observadas em estudos clínicos de marstacimab foram temporárias e de intensidade ligeira a moderada. Nenhuma ocorrência de reação no local de injeção resultou em ajuste da dose ou descontinuação do medicamento. As RLI incluem equimose no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, hemorragia no local de injeção, induração no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção e tumefação no local de injeção.

Erupção cutânea

No total, 6 (3,6%) doentes tratados com marstacimab notificaram erupção cutânea.

Um doente com hemofilia B grave com inibidores e com antecedentes de reação alérgica a fator IX exógeno teve uma erupção cutânea grave cujo aparecimento teve lugar aos 9 meses aproximadamente. O doente precisou de um tratamento prolongado de corticosteroides orais para a sua resolução e o tratamento com marstacimab foi descontinuado.

População pediátrica

A população pediátrica estudada é composta por um total de 32 doentes adolescentes (dos 12 a < 18 anos de idade). O perfil de segurança de marstacimab foi, globalmente, consistente entre os adolescentes e os adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem de marstacimab é limitada.

Não ocorreram acontecimentos adversos graves num pequeno número de doentes adultos com peso ≥ 50 kg que tiveram até 3 meses de exposição ao marstacimab com uma dose de 450 mg administrada por via subcutânea semanalmente durante os estudos de fase inicial. Contudo, tratava-se de um pequeno grupo e o efeito de exposições elevadas de longa duração é desconhecido. Receber doses mais elevadas do que o recomendado poderá resultar em hipercoagulabilidade.

Os doentes que recebam uma sobredosagem accidental devem contactar imediatamente o seu profissional de saúde e ser monitorizados de perto. No caso de uma sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e/ou hipercoagulabilidade e deve ser instituído imediatamente um tratamento sintomático apropriado.

População pediátrica

Não foram estudadas doses superiores a 150 mg por semana em adolescentes com idade entre os 12 e 17 anos com um peso < 50 kg. Não foram notificados casos de sobredosagem na população pediátrica. Os princípios acima descritos aplicam-se ao controlo de uma sobredosagem na população pediátrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX11

Mecanismo de ação

O marstacimab é um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG1 direcionado contra o domínio Kunitz 2 (K2) do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), o principal inibidor da via extrínseca da cascata da coagulação. Inicialmente, o TFPI liga-se ao local ativo do fator Xa e inibe-o através do seu segundo domínio Kunitz (K2). A ação do marstacimab para neutralizar a atividade inibidora do TFPI pode servir para potenciar a via extrínseca e contornar deficiências da via intrínseca da coagulação, ao aumentar o fator Xa livre disponível para aumentar a produção de trombina e promover a hemostase.

Efeitos farmacodinâmicos

Consistentemente com o seu mecanismo anti-TFPI, a administração de marstacimab a doentes hemofílicos com e sem inibidores causa um aumento do TFPI total e de biomarcadores a jusante da produção de trombina, tais como os fragmentos 1+2 da protrombina, o pico de trombina e os D-dímeros. Estas alterações foram reversíveis após a descontinuação do tratamento. No estudo de Fase 3 foram notificados aumentos esporádicos ou temporários dos D-dímeros e dos fragmentos 1+2 da protrombina acima dos valores fisiológicos, sem questões de segurança associadas.

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nos efeitos farmacodinâmicos entre os participantes com hemofilia com e sem inibidores após administração semanal subcutânea de marstacimab.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos em doentes adultos e adolescentes com hemofilia A sem inibidores do FVIII ou com hemofilia B sem inibidores do FIX

Doentes (idade ≥ 12 anos e ≥ 35 kg) com hemofilia A sem inibidores e com hemofilia B sem inibidores (estudo B7841005)

O estudo principal de Fase 3 era um estudo multicêntrico, de uma via, cruzado, em regime aberto, que incluiu uma coorte sem inibidores de 116 doentes do sexo masculino adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais e ≥ 35 kg) com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII ou hemofilia B

grave sem inibidores do FIX que tinham recebido anteriormente tratamento “on-demand” (N = 33) ou profilático (N = 83) com FVIII ou FIX. Os doentes com antecedentes de doença arterial coronária, trombose venosa ou arterial ou doença isquémica ou tratamento passado ou presente para essas doenças, foram excluídos do estudo.

A população da coorte sem inibidores caracterizava-se por um fenótipo hemorrágico grave. As taxas de hemorragia anualizadas (ABR; *annualised bleeding rate*) médias foram de 39,86 e 7,90 na Fase Observacional de 6 meses para as coortes “on-demand” e de profilaxia, respetivamente, antes de mudarem para profilaxia semanal com marstacimab. Todos (100%) os doentes na coorte “on-demand” tinham uma ou mais articulações-alvo na entrada no estudo e 36,4% tinham 3 ou mais articulações-alvo na entrada no estudo. Na coorte de profilaxia de rotina, 55,4% dos doentes tinham uma ou mais articulações-alvo na entrada no estudo e 15,7% tinham 3 ou mais articulações-alvo na entrada no estudo.

Após a Fase Observacional de 6 meses durante a qual os doentes receberam terapêutica de substituição à base de fator “on-demand” ou profilática de rotina, os doentes receberam uma dose de carga inicial de 300 mg de marstacimab seguida de doses de manutenção de 150 mg de marstacimab uma vez por semana durante 12 meses. Era permitido o aumento da dose para 300 mg de marstacimab uma vez por semana após 6 meses para doentes com peso ≥ 50 kg que tivessem 2 ou mais hemorragias intercorrentes. Catorze (12,1%) dos 116 doentes que receberam marstacimab durante, pelo menos, 6 meses tiveram aumento da sua dose de manutenção.

A média da idade entre os grupos de tratamento era de 32,4 anos (mín. 13, máx. 66), 16,4% dos doentes tinham entre > 12 anos e < 18 anos, 83,6% tinham ≥ 18 anos e 100% eram do sexo masculino. Nesta coorte sem inibidores, 48,3% eram caucasianos, 50,0% eram asiáticos, 0,9% eram negros ou afro-americanos e faltava informação sobre a raça em 0,9%; 10,3% dos doentes identificaram-se como hispânicos ou latinos. Nenhum dos doentes tinha inibidores (78,4% para a hemofilia A, 21,6% para a hemofilia B).

O objetivo primário eficácia do estudo era comparar a profilaxia com marstacimab durante a Fase de Tratamento Ativo *versus* a terapêutica profilática de rotina à base de fator na Fase Observacional, tal como medido pela ABR das hemorragias tratadas. Outros objetivos principais da eficácia do estudo incluíam a avaliação da profilaxia com marstacimab em comparação com a terapêutica profilática de rotina à base de fator, tal como medido pelas incidências de hemorragias espontâneas, hemorragias articulares, hemorragias nas articulações-alvo e hemorragias totais, bem como a avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos doentes.

A Tabela 2 mostra os resultados da eficácia da profilaxia com marstacimab em comparação com a terapêutica profilática de rotina à base de fator. Marstacimab demonstrou não inferioridade e superioridade estatística em relação à terapêutica profilática de rotina à base de fator, tal como medido pela ABR das hemorragias tratadas.

Tabela 2. Comparação da ABR com profilaxia com Hymoviz versus a profilaxia de rotina anterior à base de fator em doentes com ≥ 12 anos de idade sem inibidores do fator VIII ou do fator IX

Parâmetros de avaliação por ordem hierárquica de testagem	Profilaxia de rotina à base de fator durante a FO de 6 meses (N = 83)	Profilaxia com Hympavzi durante a FTA de 12 meses (N = 83)
Hemorragias tratadas (primárias)		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Diferença vs. PR (IC de 95%)	-2,81 (-5,42; -0,20) valor de p = 0,0349*	
Doentes com 0 hemorragias, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Hemorragias espontâneas, tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Diferença vs. PR (IC de 95%)	-2,11 (-4,26; 0,03) Não inferioridade*	
Hemorragias articulares, tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Diferença vs. PR (IC de 95%)	-1,55 (-3,73; 0,62) Não inferioridade*	
Hemorragias totais, tratadas e não tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Diferença vs. PR (IC de 95%)	-2,91 (-5,66; -0,17) Não inferioridade*	
Hemorragias em articulações-alvo, tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Diferença vs. PR (IC de 95%)	-0,87 (-2,42; 0,69) Não inferioridade*	

*Critério cumprido (não inferioridade/valor de p se a superioridade fosse atingida)

- O critério de não inferioridade especificado no protocolo (limite superior do IC de 95% para a diferença) era de 2,5 para hemorragias tratadas, hemorragias espontâneas, hemorragias articulares; 1,2 para hemorragias em articulações-alvo; 2,9 para hemorragias totais. Se o critério de não inferioridade fosse cumprido, a superioridade era posteriormente testada e estabelecida se o intervalo de confiança excluísse o zero.
- O valor de p é para a testagem da superioridade.
- A média, diferença e intervalos de confiança (IC) estimados para a ABR derivam de um modelo de regressão binomial negativo.
- Definições de hemorragia adaptadas com base nos critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
- Hemorragias tratadas = hemorragias tratadas com FVIII ou FIX
- Hemorragias totais = hemorragias tratadas e não tratadas com FVIII ou FIX
- ABR = Taxa de Hemorragias Anualizada; IC = Intervalo de Confiança; FO = Fase Observacional; FTA = Fase de Tratamento Ativo; PR = Profilaxia de Rotina

Análise interina do estudo B7841007 (coorte sem inibidores)

No OLE do estudo principal de Fase 3, 107 doentes receberam marstacimab com as doses estabelecidas durante a participação no estudo B7841005 (ou seja, 150 mg ou 300 mg subcutaneamente uma vez por semana) durante, no máximo, 43 meses adicionais (média de 31 meses), durante o qual o marstacimab demonstrou manter eficácia a longo prazo.

Foram realizadas análises descritivas para avaliar a profilaxia com marstacimab ao longo do tempo. A média baseada em modelo e outros resumos descritivos para a ABR das hemorragias tratadas estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. ABR com profilaxia com Hymapvzi ao longo do tempo em doentes com ≥ 12 anos de idade sem inibidores do fator VIII ou fator IX

Parâmetro de avaliação	Intervalo de tempo durante o estudo OLE B7841007*			
	Ano 1 (N = 107)	Ano 2 (N = 103)	$\geq$ Ano 3 (N = 96)	Geral (N = 107)
Hemorragias tratadas				
ABR média (IC de 95%)	3,17 (2,32; 4,32)	2,53 (1,87; 3,43)	1,81 (1,31; 2,52)	2,95 (2,21; 3,94)
ABR mediana (AIQ)	1,00 (0,00; 5,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 2,66)	0,94 (0,35; 4,40)

*Os doentes receberam marstacimab durante um máximo de 43 meses adicionais (média de 31 meses) durante o B7841007.

Ano 1: Dia 1 ao Dia 365; Ano 2: Dia 366 ao Dia 730; $\geq$ Ano 3: Dia 731 ao *cut off* dos dados aos 43 meses

- A média e intervalos de confiança (IC) estimados para a ABR derivam de um modelo de regressão binomial negativo.
- A mediana e a amplitude interquartil (AIQ), os percentis 25 a 75 para a ABR derivam do resumo descritivo.
- ABR = Taxa de Hemorragias Anualizada; IC = Intervalo de Confiança; AIQ = Amplitude Interquartil; N = número de doentes que contribuíram com dados para as análises em cada intervalo de tempo

Estudos clínicos em doentes adultos e adolescentes com hemofilia A com inibidores do FVIII ou com hemofilia B com inibidores do FIX

Doentes (idade ≥ 12 anos e ≥ 35 kg) com hemofilia A com inibidores e com hemofilia B com inibidores (estudo B7841005)

O estudo principal de Fase 3 era um estudo multicêntrico, de uma via, cruzado, em regime aberto, que incluiu uma coorte com inibidores de 51 doentes do sexo masculino adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais e ≥ 35 kg) com hemofilia A grave com inibidores do FVIII ou hemofilia B grave com inibidores do FIX que tinham recebido anteriormente tratamento “on-demand” (N = 48) ou profilático (N = 3) com agentes de *bypass* (rFVIIa ou CCPa). Os doentes com antecedentes de doença arterial coronária, trombose venosa ou arterial ou doença isquêmica ou tratamento passado ou presente para essas doenças foram excluídos do estudo.

Após a Fase Observacional de 6 meses, os doentes receberam uma dose de carga inicial de 300 mg de marstacimab seguida de doses de manutenção de 150 mg de marstacimab uma vez por semana durante 12 meses. Era permitido o aumento da dose para 300 mg de marstacimab uma vez por semana após 6 meses para doentes com peso ≥ 50 kg que tivessem 2 ou mais hemorragias intercorrentes. Quatro (7,8%) dos 51 doentes que receberam marstacimab durante, pelo menos, 6 meses tiveram aumento da sua dose de manutenção.

O objetivo primário da eficácia do estudo era comparar a profilaxia com marstacimab durante a Fase de Tratamento Ativo *versus* a terapêutica “on-demand” com agentes de *bypass* na Fase Observacional, tal como medido pela ABR das hemorragias tratadas. Outros objetivos principais da eficácia do estudo incluíram a avaliação da profilaxia com marstacimab em comparação com a terapêutica “on-demand” com agentes de *bypass*, tal como medido pelas incidências de hemorragias espontâneas, hemorragias articulares, hemorragias nas articulações-alvo e hemorragias totais, bem como a avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos doentes.

A média da idade entre os 51 doentes tratados com marstacimab era de 27,7 anos (mín. 12, máx. 75), 25,5% dos doentes tinham entre 12 anos e < 18 anos, 74,5% tinham ≥ 18 anos e 100% eram do sexo masculino. Nesta coorte com inibidores, 29,4% eram caucasianos, 54,9% eram asiáticos, 15,7% eram negros ou afro-americanos e 2,0% dos doentes identificaram-se como hispânicos ou latinos. Todos os

doentes tinham historial documentado de inibidores (78,4% para a hemofilia A, 21,6% para a hemofilia B).

Dos 51 doentes tratados, 48 tinham recebido anteriormente agentes de *bypass* “on-demand” antes de mudarem para o tratamento com marstacimab e os dados desses 48 doentes foram utilizados para a análise primária da eficácia. Esta população caracterizava-se por um fenótipo hemorrágico grave. As ABR médias das hemorragias tratadas foram de 19,78 na Fase Observacional, antes de mudarem para profilaxia semanal com marstacimab. Dos 48 doentes, 70,8% tinham uma ou mais articulações-alvo na entrada no estudo e 25,0% tinham 3 ou mais articulações-alvo na entrada no estudo.

A Tabela 4 mostra os resultados da eficácia da profilaxia com marstacimab em comparação com a terapêutica “on-demand” com agentes de *bypass*. A profilaxia com marstacimab demonstrou superioridade em relação à terapêutica “on-demand” com agentes de *bypass* no que diz respeito às incidências de hemorragias tratadas, hemorragias espontâneas, hemorragias articulares, hemorragias totais e hemorragias nas articulações-alvo.

Tabela 4. Comparação da ABR com profilaxia com Hymoviz versus a terapêutica “on-demand” com agentes de *bypass* em doentes com ≥ 12 anos de idade com inibidores do fator VIII ou fator IX

Parâmetros de avaliação por ordem hierárquica de testagem	Terapêutica “on-demand” com agentes de <i>bypass</i> durante a FO de 6 meses (N = 48)	Profilaxia com Hympavzi durante a FTA de 12 meses (N = 48)
Hemorragias tratadas (primárias)		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	19,78 (16,12; 24,27)	1,39 (0,85; 2,29)
Rácio vs. OD (IC de 95%) Valor de p	0,070 (0,042; 0,118) < 0,0001	
Participantes com 0 hemorragias, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Hemorragias espontâneas, tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	15,27 (12,07; 19,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Rácio vs. OD (IC de 95%) Valor de p	0,057 (0,035; 0,092) < 0,0001	
Hemorragias articulares, tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	15,15 (11,87; 19,34)	1,10 (0,59; 2,04)
Rácio vs. OD (IC de 95%) Valor de p	0,072 (0,038; 0,138) < 0,0001	
Hemorragias totais, tratadas e não tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	27,29 (22,54; 33,03)	4,36 (2,65; 7,18)
Rácio vs. OD (IC de 95%) Valor de p	0,160 (0,102; 0,249) < 0,0001	
Hemorragias em articulações-alvo, tratadas		
ABR, baseada em modelo (IC de 95%)	6,30 (4,32; 9,20)	0,79 (0,36; 1,74)
Rácio vs. OD (IC de 95%) Valor de p	0,126 (0,062; 0,256) 0,0001	

- Valor de p bilateral para a hipótese nula de que o rácio = 0,5.
- A média, rácio e intervalos de confiança (IC) estimados para a ABR derivam de um modelo de regressão binomial negativo.
- Definições de hemorragia adaptadas com base nos critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

- Hemorragias tratadas = hemorragias tratadas com agente de *bypass*
- Hemorragias totais = hemorragias tratadas e não tratadas com agente de *bypass*
- ABR = Taxa de Hemorragias Anualizada; IC = Intervalo de Confiança; OD = “On-Demand” FO = Fase Observacional; FTA = Fase de Tratamento Ativo

Análise interina do estudo B7841007 (coorte com inibidores)

No OLE do estudo principal de Fase 3, 47 doentes receberam marstacimab com as doses estabelecidas durante a participação no estudo B7841005 (ou seja, 150 mg ou 300 mg subcutaneamente uma vez por semana) durante, no máximo, 41 meses adicionais (média de 19 meses), durante o qual o marstacimab demonstrou manter eficácia a longo prazo.

Foram realizadas análises descritivas para avaliar a profilaxia com marstacimab ao longo do tempo. A média baseada em modelo e outros resumos descritivos para a ABR das hemorragias tratadas estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. ABR com profilaxia com Hymoviz ao longo do tempo em doentes com ≥ 12 anos de idade com inibidores do fator VIII ou fator IX

Parâmetro de avaliação	Intervalo de tempo durante o estudo OLE B7841007*			
	Ano 1 (N = 47)	Ano 2 (N = 32)	$\geq$ Ano 3 (N = 14)	Geral (N = 47)
Hemorragias tratadas				
ABR média (IC de 95%)	1,20 (0,72; 2,02)	1,16 (0,49; 2,76)	0,42 (0,16; 1,13)	1,19 (0,72; 1,95)
ABR mediana (AIQ)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,21)	0,00 (0,00; 0,94)	0,00 (0,00; 1,18)

* Os doentes receberam marstacimab durante um máximo de 41 meses adicionais (média de 19 meses) durante o B7841007.

Ano 1: Dia 1 ao Dia 365; Ano 2: Dia 366 ao Dia 730; $\geq$ Ano 3: Dia 731 ao *cut off* dos dados aos 41 meses

- A média e intervalos de confiança (IC) estimados para a ABR derivam de um modelo de regressão binomial negativo.
- A mediana e a amplitude interquartil (AIQ), os percentis 25 a 75 para a ABR derivam do resumo descritivo.
- ABR = Taxa de Hemorragias Anualizada; IC = Intervalo de Confiança; AIQ = Amplitude Interquartil; N = número de doentes que contribuíram com dados para as análises em cada intervalo de tempo

Imunogenicidade

Após, pelo menos, 1 ano de administração semanal subcutânea de marstacimab em doentes com hemofilia, com e sem inibidores, nos estudos agrupados B7841005/B7841007, 39 dos 167 (23,4%) doentes tratados com marstacimab avaliáveis para AAF (anticorpos antifármaco) desenvolveram AAF. As incidências foram de 25,2% (34/135) em adultos, 15,6% (5/32) em adolescentes, 23,5% (12/51) em doentes com inibidores e 23,3% (27/116) em doentes sem inibidores. Os AAF foram temporários em 67% (26/39) e persistentes em 31% (12/39) dos doentes positivos para AAF. Os títulos de AAF tinham-se resolvido em 38/39 (97%) doentes no fim do estudo. Durante o estudo, desenvolveram-se anticorpos neutralizantes (AcN) em 8/167 (4,8%; 6/116 doentes sem inibidores e 2/51 doentes com inibidores) doentes tratados com marstacimab avaliáveis para AAF. Os AcN foram temporários na maioria (87,5%) dos doentes e nenhum doente era positivo para AcN do fim do estudo. Embora tenham sido notificadas concentrações médias de marstacimab ligeiramente mais baixas (aproximadamente 10% a 36% inferiores) nos doentes positivos para AAF em comparação com os doentes negativos para AAF, as concentrações apresentavam uma grande sobreposição entre estes 2 grupos e não foi identificado qualquer efeito clinicamente significativo dos AAF, incluindo os AcN, na segurança ou eficácia do marstacimab ao longo dos 12 meses de tratamento. Globalmente, o perfil de segurança do marstacimab foi semelhante entre os doentes com AAF (incluindo AcN) e aqueles sem estes anticorpos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Hymoviz em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hemofilia A congénita e da hemofilia B congénita.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do marstacimab foi determinada através de análise não compartimental em participantes saudáveis e doentes com hemofilia A e B com e sem inibidores, bem como utilizando uma análise de farmacocinética populacional numa base de dados composta por 287 participantes (224 doentes hemofílicos com e sem inibidores e 63 participantes saudáveis) que receberam doses subcutâneas (30 mg a 450 mg) ou intravenosas (150 mg e 440 mg) de marstacimab uma vez por semana.

O marstacimab revelou uma farmacocinética não linear com a exposição sistémica ao marstacimab, tal como medido pela AUC e C_{max} , aumentando de uma forma mais do que proporcional à dose. Este comportamento farmacocinético não linear é causado pela eliminação do fármaco mediada pelo alvo (TMDD; *Target-mediated drug disposition*) e a eliminação não linear dependente da concentração do marstacimab, que ocorre quando o marstacimab se liga ao TFPI endotelial.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas exposições ao marstacimab entre os participantes com hemofilia com e sem inibidores.

O rácio médio de acumulação no estado estacionário para o marstacimab foi de aproximadamente 4 a 5, relativo à exposição à primeira dose após administrações semanais de 150 mg e 300 mg por via subcutânea. É de esperar que as concentrações no estado estacionário do marstacimab sejam atingidas em cerca de 60 dias, ou seja, por altura da 8.^a ou 9.^a dose subcutânea quando o medicamento é administrado uma vez por semana. Para 150 mg de marstacimab por via subcutânea uma vez por semana, as estimativas populacionais da $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ e $C_{avg,ss}$ médias para adultos e adolescentes estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Concentrações plasmáticas de marstacimab no estado estacionário em doentes com hemofilia A e B com e sem inibidores após administração subcutânea uma vez por semana de 150 mg de marstacimab (com uma dose de carga de 300 mg por via subcutânea)

Parâmetro	Adultos sem inibidores	Adultos com inibidores	Adolescentes sem inibidores	Adolescentes com inibidores
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	13 200 (95,5%)	16 100 (77,9%)	30 100 (74,5%)	35 500 (69,0%)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	17 700 (79,6%)	21 900 (67,7%)	37 300 (65,9%)	44 700 (63,5%)
$C_{avg,ss}$ (ng/ml)	16 100 (84,3%)	19 800 (70,3%)	34 800 (68,7%)	41 400 (65,2%)

- Os dados estão apresentados sob a forma de média aritmética (%CV).
- $C_{min,ss}$ = concentração plasmática mínima no estado estacionário; $C_{max,ss}$ = concentração plasmática máxima no estado estacionário; $C_{avg,ss}$ = concentração plasmática média no estado estacionário

Absorção

Após múltiplas administrações subcutâneas de marstacimab a doentes hemofílicos, a mediana da T_{max} variou entre 23 e 59 horas. A biodisponibilidade do marstacimab após a administração subcutânea foi calculada como sendo de 71% através de modelos de farmacocinética populacional. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na biodisponibilidade do marstacimab entre o braço, a coxa e o abdómen.

Distribuição

O volume de distribuição do marstacimab no estado estacionário em doentes hemofílicos foi de 6,0 l, com base numa análise de farmacocinética populacional. Esta distribuição extravascular limitada sugere que o marstacimab está restringido ao espaço intravascular.

Biotransformação

Não foram realizados estudos de metabolismo com o marstacimab. De forma semelhante a outras proteínas terapêuticas com pesos moleculares acima do *cut-off* da filtração glomerular, é de esperar que o marstacimab seja sujeito a catabolismo proteolítico e depuração mediada por recetores. Além disso, com base na TMDD, é de esperar que o marstacimab seja igualmente eliminado por depuração mediada pelo alvo, sob a forma de formação de um complexo marstacimab/TFPI.

Eliminação

Não foram realizados estudos de excreção com o marstacimab. Com base no peso molecular, é expectável que o marstacimab seja sujeito a degradação catabólica e não é de esperar que seja depurado a nível renal. O marstacimab é depurado através de mecanismos lineares e não lineares. Após múltiplas doses subcutâneas e com base numa análise de FC populacional, a depuração linear do marstacimab foi de aproximadamente 0,017 l/h. Com base na análise farmacocinética populacional, é expectável que 90% do marstacimab seja eliminado no final de, aproximadamente, 1 mês após a última dose (a mediana do tempo para a eliminação de 50% do fármaco é de, aproximadamente, 7 a 11 dias).

Populações especiais

Peso corporal, grupo etário, raça e tipo de hemofilia

Embora o peso fosse uma covariável importante para descrever a farmacocinética do marstacimab, não é necessária alteração da dose com base no peso em doentes que pesam ≥ 35 kg. As exposições ao marstacimab (médias geométricas da AUC, $C_{\max}$ e $C_{\min}$ no estado estacionário) foram 2,6 a 3,2 vezes superiores nos adolescentes em comparação com os doentes adultos com hemofilia; no entanto, o peso corporal é responsável pela maioria dessas diferenças nas exposições. Estas diferenças na FC não se traduziram numa diferença clinicamente relevante nos níveis do marcador farmacodinâmico a jusante, o pico de trombina, entre os 2 grupos.

O impacto do tipo de hemofilia na farmacocinética do marstacimab não foi considerado clinicamente relevante na população de doentes.

A raça (asiáticos vs. não asiáticos) não foi identificada como sendo uma covariável com influência na farmacocinética do marstacimab após ajuste para o peso corporal. A depuração linear do marstacimab ajustada para o peso foi 26% superior em participantes asiáticos comparado com participantes não asiáticos. Esta diferença não é considerada como sendo clinicamente relevante. Existem dados insuficientes para avaliar as potenciais diferenças na exposição ao marstacimab noutras raças ou etnias.

Os estudos clínicos de marstacimab não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para se poder determinar se existem diferenças na exposição comparado com doentes mais jovens.

Compromisso renal

A depuração renal não é considerada importante para a eliminação dos AcM devido às suas grandes dimensões e ineficiente filtração através do glomérulo. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do marstacimab.

Todos os doentes com hemofilia A e B na análise de farmacocinética populacional tinham função renal normal ($N = 198$; $\text{TFGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou compromisso renal ligeiro ($N = 25$; TFGe de

60 a 89 ml/min/1,73 m²). O compromisso renal ligeiro não afetou a farmacocinética do marstacimab. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de marstacimab em doentes com compromisso renal moderado ou grave.

O marstacimab é um anticorpo monoclonal e é depurado através de catabolismo em vez de excreção renal, e não é expectável que seja necessária uma alteração da dose nos doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito do compromisso hepático na FC do marstacimab, uma vez que, em geral, não é considerado clinicamente relevante para os AcM.

Todos os doentes com hemofilia A e B nos estudos clínicos tinham função hepática normal (N = 204; bilirrubina total e AST ≤ LSN) ou compromisso hepático ligeiro (N = 20; bilirrubina total > 1× a ≤ 1,5× LSN). O compromisso hepático ligeiro não afetou a farmacocinética do marstacimab. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de marstacimab em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

O marstacimab é um anticorpo monoclonal e é depurado através de catabolismo em vez de metabolismo hepático, e não é expectável que seja necessária uma alteração da dose nos doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida, incluindo parâmetros de avaliação de farmacologia de segurança, e tolerância local. Foi observada infiltração de células mistas reversível, hemorragia e necrose nos locais de injeção em ratos após injeção subcutânea. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial para carcinogenicidade, mutagenicidade ou os efeitos no desenvolvimento embrionário.

Compromisso da fertilidade

O marstacimab não afetou a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário inicial quando foi administrado sob a forma de dose repetida a ratos macho com doses de até 1000 mg/kg/dose e uma margem de exposição de 212× a AUC da exposição com uma dose clínica de 300 mg semanal por via subcutânea.

Interação medicamentosa

A coadministração de marstacimab (50 mg/kg) com rFVIIa em ratos com hemostasia normal foi tolerada com uma dose de 0,8 mg/kg de rFVIIa, mas foi associada a um aumento da incidência e/ou gravidade de trombos/êmbolos agudos nos pulmões e no local da injeção com uma dose mais elevada de rFVIIa (3 mg/kg). A coadministração de marstacimab (30 mg/kg) com CCPa (10-100 U/kg/dia) em ratos com hemostasia normal resultou em complexos trombina-antitrombina médios e volume plaquetário médio mais elevados do que os observados com CCPa isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico

L-histidina

Monocloridrato de L-histidina

Polissorbato 80 (E 433)

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz.

O medicamento pode ser retirado da refrigeração e conservado na embalagem de origem durante um único período com um máximo de 7 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). O medicamento não pode voltar a ser refrigerado. Antes do fim deste período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento tem de ser utilizado ou eliminado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Hympavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada embalagem contém uma seringa pré-cheia de dose única (vidro de tipo I) com um batente do êmbolo (elastómero clorobutílico) e uma agulha de aço inoxidável de calibre 27 e ½ polegada pré-colocada com uma proteção da agulha (elastómero termoplástico).

Cada seringa pré-cheia contém 1 ml de solução injetável.

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível numa embalagem contendo 1 caneta pré-cheia de dose única e em embalagens múltiplas contendo 4 (4 embalagens de 1) canetas pré-cheias de dose única.

A seringa dentro da caneta é de vidro de tipo I com um batente do êmbolo (elastómero clorobutílico) e uma agulha de aço inoxidável de calibre 27 e ½ polegada pré-colocada com uma proteção da agulha (elastómero termoplástico).

Cada caneta pré-cheia contém 1 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é apenas para uma única utilização.

Não agitar.

Para que a injeção seja mais confortável, deixar o medicamento aquecer até à temperatura ambiente, na embalagem protegido da luz solar direta, durante cerca de 15 a 30 minutos.

Inspeccionar a solução visualmente antes de utilizar. Hymfavzi é uma solução transparente e incolor a amarela clara. Não utilizar se o medicamento estiver turvo, amarelo escuro ou contiver flocos ou partículas.

São fornecidas instruções para a preparação e administração do medicamento no folheto informativo e nas “Instruções de utilização”.

Hymfavzi não contém conservantes e, por conseguinte, as porções não utilizadas devem ser eliminadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hymfavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/24/1874/001

Hymfavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/24/1874/002 1 caneta pré-cheia
EU/1/24/1874/003 4 canetas pré-cheias

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de novembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Hymravzi em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de concordar sobre o conteúdo e o formato do Cartão do Doente, incluindo meios de comunicação e modalidades de distribuição, com a Autoridade Nacional Competente.

- O Cartão do Doente destina-se a informar os doentes sobre a utilização segura de marstacimab e sobre riscos importantes associados ao tratamento com marstacimab. O Cartão do Doente deve ser partilhado com os profissionais de saúde do doente para informar os mesmos sobre o tratamento do doente com marstacimab e sobre o risco de acontecimentos tromboembólicos.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada um dos Estados-Membros em que Hymravzi é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que prescrevam, utilizem ou supervisionem a administração de Hymravzi têm acesso ou recebam o Cartão do Doente. O Cartão do Doente será traduzido no idioma local para assegurar a compreensão das medidas de mitigação propostas pelos profissionais de saúde e pelos doentes.

O Cartão do Doente:

- Destina-se a informar os doentes sobre a utilização segura de marstacimab e sobre os riscos importantes associados ao tratamento com marstacimab.
- O doente deve mostrar o Cartão do Doente a um médico ou enfermeiro sempre que tenha uma consulta ou se dirija às urgências.
- Destina-se a informar os profissionais de saúde de que o doente está a ser tratado com marstacimab.
- Relembra os doentes sobre o risco de tromboembolia durante o tratamento com marstacimab.
- Relembra o doente quando e como deve procurar aconselhamento médico relativamente a sintomas que sugerem um acontecimento tromboembólico.
- Relembra os doentes quando e como devem comunicar sinais e sintomas relevantes de tromboembolia.
- Fornece os dados de contacto do médico que prescreveu marstacimab ao doente e os contactos de emergência.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hympavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
marstacimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 150 mg de marstacimab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Edetato dissódico, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina, Polissorbato 80, Sacarose, Água para
preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Destacar aqui para abrir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1874/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hympavzi 150 mg solução injetável
marstacimab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

Conservar no frigorífico.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM ÚNICA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
marstacimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 150 mg de marstacimab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Edetato dissódico, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina, Polissorbato 80, Sacarose, Água para
preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia
1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Destacar aqui para abrir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1874/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
marstacimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de marstacimab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Edetato dissódico, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina, Polissorbato 80, Sacarose, Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 4 (4 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea.

Não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Destacar aqui para abrir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1874/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
marstacimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 150 mg de marstacimab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Edetato dissódico, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina, Polissorbato 80, Sacarose, Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia

1 ml

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea.

Não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Destacar aqui para abrir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1874/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hympavzi 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hympavzi 150 mg solução injetável
marstacimab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

Conservar no frigorífico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Hympavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia marstacimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a criança a seu cargo. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Hympavzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hympavzi
3. Como utilizar Hympavzi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hympavzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hympavzi e para que é utilizado

Hympavzi contém a substância ativa marstacimab. Marstacimab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebido para reconhecer e se ligar a um alvo específico no corpo, chamado inibidor da via do fator tecidual (TFPI; do inglês *tissue factor pathway inhibitor*).

Hympavzi é um medicamento para prevenir ou reduzir as hemorragias em doentes com 12 anos de idade ou mais, que pesam, pelo menos, 35 kg, com:

- Hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII)
 - que não desenvolveram inibidores do fator VIII com doença grave (o nível de fator VIII no sangue é inferior a 1%) ou
 - que desenvolveram inibidores do fator VIII
- Hemofilia B (deficiência congénita de fator IX)
 - que não desenvolveram inibidores do fator IX com doença grave (o nível de fator IX no sangue é inferior a 1%) ou
 - que desenvolveram inibidores do fator IX.

A hemofilia A é uma doença hemorrágica hereditária causada pela falta de fator VIII. A hemofilia B é uma doença hemorrágica hereditária causada pela falta de fator IX. O fator VIII e o fator IX são proteínas necessárias para que o sangue coagule e estancar as hemorragias. Alguns doentes com hemofilia podem desenvolver inibidores do fator VIII ou do fator IX (anticorpos presentes no sangue que atacam os medicamentos de substituição de fator VIII ou fator IX e impedem que estes atuem devidamente).

A substância ativa de Hympavzi, o marstacimab, reconhece e liga-se ao TFPI, uma proteína que impede o sangue de coagular demasiado. Ao ligar-se ao TFPI, o marstacimab impede que este funcione tão bem, o que promove a formação de trombina (uma proteína que desempenha um papel

crucial na coagulação sanguínea quando ocorre uma lesão ou dano no corpo). Isto ajuda a aumentar a coagulação e a estancar as hemorragias em doentes com hemofilia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hympavzi

Não utilize Hympavzi

- se tem alergia ao marstacimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se não tem a certeza se é alérgico, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Hympavzi.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Hympavzi.

Antes de começar a utilizar Hympavzi, é muito importante que fale com o seu médico sobre a utilização de outros medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou “agentes de *bypass*” (medicamentos que ajudam o sangue a coagular mas que atuam de uma forma diferente da de Hympavzi) enquanto estiver a utilizar Hympavzi. **Isto deve-se ao facto de poder ser necessário alterar o tratamento com medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou agentes de *bypass* durante o tratamento com Hympavzi.** Entre os exemplos de agentes de *bypass* incluem-se o concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPa) e o FVIIa recombinante (rFVIIa). Poderá precisar de utilizar outros medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou agentes de *bypass* para tratar episódios de hemorragia intercorrente enquanto estiver a utilizar Hympavzi. Siga cuidadosamente as instruções do seu profissional de saúde sobre quando e como utilizar estes medicamentos enquanto estiver a utilizar Hympavzi.

Coágulos de sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Hympavzi faz com que o seu sangue coagule mais facilmente e pode causar coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (os chamados acontecimentos tromboembólicos). Os coágulos de sangue podem colocar a vida em risco. Informe o seu médico se tiver antecedentes de coágulos de sangue ou se tiver uma doença que aumente o seu risco de coágulos de sangue. Isto inclui:

- ter antecedentes de doença das artérias coronárias (doença do coração causado pelo estreitamento ou bloqueio de vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco)
- ter antecedentes de doença isquémica (fluxo sanguíneo reduzido devido a estreitamento ou bloqueio de vasos sanguíneos)
- ter antecedentes de coágulos de sangue em veias ou artérias
- ter uma condição genética que aumenta o risco de coagulação sanguínea (tal como o Fator V de Leiden)
- estar confinado à cama, imobilizado ou sem andar durante um longo período de tempo
- ser obeso (ter excesso de peso)
- ser fumador
- ter atualmente uma infeção grave
- ter atualmente sepsia (uma infeção generalizada)
- ter atualmente um traumatismo ou lesões por esmagamento
- ter atualmente um cancro
- vai ser submetido a uma cirurgia

Pare de utilizar Hympavzi e fale com um médico imediatamente se notar quaisquer sintomas de um possível coágulo de sangue, incluindo os seguintes efeitos indesejáveis:

- | | |
|--|----------------------------|
| • inchaço ou dor nos braços ou pernas | • sensação de desmaio |
| • vermelhidão ou descoloração nos braços ou pernas | • dor de cabeça |
| • falta de ar | • dormência na face |
| • dor no peito ou na parte de cima das costas | • dor ou inchaço nos olhos |
| | • problemas de visão |

- batimento cardíaco rápido
- tosse com sangue

Reações alérgicas

Sintomas de uma reação alérgica foram observados em pessoas que utilizam Hymfavzi. Pare de utilizar Hymfavzi e procure assistência médica imediatamente se tiver quaisquer sintomas de uma possível reação alérgica grave, incluindo o seguinte:

- erupção na pele, urticária, comichão generalizada
- dificuldade em respirar ou engolir
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- tonturas

Crianças com menos de 12 anos de idade

Hymfavzi não deve ser utilizado em crianças com menos de 1 ano de idade e não é recomendado para indivíduos com menos de 12 anos de idade. A segurança e os benefícios deste medicamento nesta população ainda não são conhecidos.

Outros medicamentos e Hymfavzi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, contraceção e amamentação

Se pode engravidar, deve utilizar um método contraceptivo (contraceção) eficaz durante o tratamento com Hymfavzi e, pelo menos, 1 mês após a última injeção.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. O seu médico irá ponderar o benefício de utilizar Hymfavzi contra o risco para o seu feto.

Se está a amamentar, consulte o seu médico sobre se deve parar de amamentar ou parar de utilizar Hymfavzi. O seu médico irá ponderar o benefício de utilizar Hymfavzi contra o risco para o bebé que está a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Hymfavzi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou limitados.

Hymfavzi contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

Hymfavzi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Hymfavzi

O seu tratamento será iniciado sob supervisão de um médico qualificado para o tratamento de doentes com hemofilia. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu profissional de saúde irá dar-lhe instruções para parar o seu tratamento atual quando mudar de medicamentos à base de fator ou não ou agentes de *bypass* para Hymfavzi. Contacte o seu profissional de saúde se não tem a certeza sobre o que deve fazer.

Se está gravemente doente ou precisa de ser submetido a uma grande cirurgia, informe o seu profissional de saúde de que está a utilizar Hymfavzi.

Manter um registo

De cada vez que utilizar Hympavzi, anote o nome e o número de lote do medicamento.

Como é administrado Hympavzi

- Hympavzi é administrado sob a forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete em veias ou músculos.
- Para que a injeção seja mais confortável, pode deixar Hympavzi aquecer à temperatura ambiente, na embalagem afastado da luz solar direta, durante cerca de 15 a 30 minutos antes de utilizar. Hympavzi não deve ser aquecido de qualquer outra forma. Por exemplo, não aquecer em água quente ou no micro-ondas.

Antes de utilizar a seringa pela primeira vez, o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico vai demonstrar-lhe e/ou ao seu cuidador como injetar Hympavzi. **Se injetar Hympavzi a si próprio ou se o seu cuidador o injetar, ambos têm de ler atentamente e seguir as instruções de utilização detalhadas fornecidas no verso deste folheto.**

Onde injetar Hympavzi

- O seu médico ou enfermeiro vai mostrar-lhe e/ou ao seu cuidador em que áreas do corpo Hympavzi deve ser injetado. O melhor local para administrar Hympavzi é na zona da barriga (abdómen) ou nas coxas. As injeções na parte superior do braço devem ser administradas por um cuidador, médico, enfermeiro ou farmacêutico apenas.
- Mude de local de injeção no seu corpo de cada vez que administra o medicamento.
- Se for necessária mais do que uma injeção para administrar uma dose completa, cada injeção deve ser administrada num local de injeção diferente.
- Se está a utilizar outros medicamentos que têm de ser injetados sob a pele, estas injeções devem ser administradas num local de injeção diferente.

Que quantidade de Hympavzi utilizar

O seu tratamento vai começar com uma dose de carga que será seguida por uma dose de manutenção administrada uma vez por semana:

- Dose de carga (uma dose inicial mais elevada para aumentar rapidamente os níveis no corpo): a dose recomendada é de 300 mg.
- Dose de manutenção: a dose recomendada é de 150 mg.

Deve utilizar este medicamento uma vez por semana (a qualquer hora do dia) no mesmo dia da semana.

Deve anotar o dia da semana em que utiliza Hympavzi para o ajudar a lembrar-se de injetar este medicamento uma vez por semana.

Dependendo de como responde a Hympavzi, o seu médico poderá alterar a sua dose de manutenção conforme necessário, até um máximo de 300 mg por semana.

Utilização em adolescentes

Hympavzi pode ser utilizado em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Um adolescente pode autoinjetar o medicamento, desde que o médico ou enfermeiro e o progenitor ou cuidador do adolescente concordem e o doente tiver recebido a devida formação para tal.

Se utilizar mais Hympavzi do que deveria

Se utilizou mais Hympavzi do que deveria, informe o seu médico imediatamente. Poderá ficar em risco de desenvolver efeitos indesejáveis, tais como coágulos de sangue e necessitar de assistência médica. Utilize Hympavzi exatamente como indicado pelo seu médico e confirme com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tiver a certeza.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hymravzi

- Caso se tenha esquecido da sua dose programada, injete a dose esquecida assim que possível, antes do dia da próxima dose programada. Em seguida continue a injetar o medicamento conforme programado. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.
- Caso se esqueça de duas doses programadas seguidas (ou seja, se tiverem passado mais de 13 dias desde a sua última injeção), contacte o seu médico logo que possível e pergunte-lhe o que fazer.
- Se não tem a certeza sobre o que fazer, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Hymravzi

Não pare de utilizar Hymravzi sem falar primeiro com o seu médico. Se parar de utilizar Hymravzi, poderá deixar de estar protegido contra as hemorragias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Hymravzi pode causar uma erupção na pele (observada em até 1 em 10 pessoas), a qual pode ser grave. Contacte o seu médico imediatamente se tiver uma erupção na pele grave; algumas erupções na pele podem ser perigosas. Não utilize Hymravzi novamente até ter falado com o seu médico sobre a sua erupção na pele.

Hymravzi pode causar coágulos de sangue (tromboembolismo) (observados em até 1 em 100 pessoas). Pare de utilizar Hymravzi e contacte o seu médico imediatamente se notar quaisquer sinais ou sintomas de um possível coágulo de sangue. Queira consultar a secção 2 “O que precisa de saber antes de utilizar Hymravzi” para obter uma lista de possíveis sintomas de um coágulo de sangue (acontecimento tromboembólico).

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- uma reação na zona onde a injeção é administrada (incluindo comichão, inchaço, vermelhidão, dor, nódos negros, sangramento, endurecimento)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- tensão arterial elevada
- comichão (prurido)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Hymravzi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Hympavzi pode ser retirado do frigorífico e conservado dentro da sua embalagem de origem durante até 7 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). Não volte a colocar Hympavzi no frigorífico depois de o ter conservado à temperatura ambiente. Se Hympavzi tiver estado à temperatura ambiente durante mais de 7 dias, deite-o fora mesmo que contenha medicamento não utilizado.

Não agitar.

Retire Hympavzi do frigorífico antes de utilizar. Para que a injeção seja mais confortável, pode deixar Hympavzi aquecer à temperatura ambiente, na embalagem durante cerca de 15 a 30 minutos afastado da luz solar direta, antes de utilizar.

Antes de utilizar o medicamento, inspecione a solução quanto à presença de partículas ou descoloração. Não utilize se verificar que o medicamento está turvo, amarelo escuro ou que contém flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hympavzi

- A substância ativa é o marstacimab.
- Os outros componentes são edetato dissódico, L-histidina, mono-cloridrato de L-histidina, polissorbato 80 (E 433), sacarose, água para preparações injetáveis (ver a secção 2 “Hympavzi contém polissorbato 80” e “Hympavzi contém sódio”).

Qual o aspeto de Hympavzi e conteúdo da embalagem

Hympavzi é uma solução injetável (injetável) transparente, incolor a amarela clara numa seringa pré-cheia.

Cada embalagem de Hympavzi contém 1 seringa pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Hympavzi 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Estas “Instruções de Utilização” contêm informação sobre como injetar Hympavzi.

Leia estas “Instruções de Utilização” cuidadosamente antes de utilizar a seringa pré-cheia de Hympavzi e de cada vez que renovar a prescrição, pois pode existir informação nova.

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deve demonstrar-lhe ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de Hympavzi da forma correta, antes de o utilizar pela primeira vez.

Não injete a si próprio ou a outra pessoa sem antes lhe terem demonstrado como se injeta Hympavzi.

Informação importante

- Cada seringa pré-cheia de Hympavzi é uma seringa pré-cheia de dose única (chamada “seringa” nestas “Instruções de Utilização”). A seringa pré-cheia de Hympavzi contém 150 mg de Hympavzi para injeção sob a pele (via subcutânea).
- **Não** injete Hympavzi em veias ou músculos.
- **Não** agite Hympavzi.
- Para o ajudar a lembrar-se de quando injetar Hympavzi, pode fazer uma anotação no seu calendário com antecedência. Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se você ou o seu cuidador tiverem quaisquer dúvidas sobre a forma correta de injetar Hympavzi.

Como conservar Hympavzi

- Conserve Hympavzi não utilizado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. Não congelar Hympavzi. Conserve Hympavzi na sua embalagem de origem para proteger da luz direta.
- Se necessário, Hympavzi pode ser conservado na sua embalagem de origem à temperatura ambiente até 30 °C durante um máximo de 7 dias. **Não** utilize Hympavzi se está há mais de 7 dias fora do frigorífico. Deite fora (elimine) qualquer Hympavzi que tenha sido conservado à temperatura ambiente por mais de 7 dias.
- **Não** utilize após o prazo de validade impresso na seringa pré-cheia de Hympavzi.
- **Conserve Hympavzi e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.**

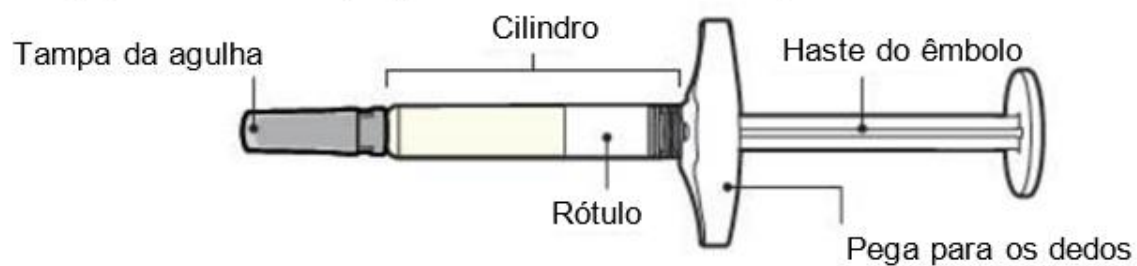
Materiais necessários para a injeção de Hympavzi

Reúna os seguintes materiais numa superfície plana e limpa:

- 1 seringa pré-cheia de Hympavzi.
- 1 compressa embebida em álcool (não incluída).
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze (não incluída).
- 1 recipiente para cortantes para eliminar as seringas (não incluído).

Segure sempre na seringa pré-cheia de Hympavzi pelo cilindro para evitar danos.

Seringa pré-cheia de Hymravzi *ANTES* da utilização:



Seringa pré-cheia de Hymravzi *DEPOIS* da utilização:



Passos da Preparação

Passo 1 – Primeiros Passos

- **Retire** a seringa da sua embalagem e mantenha-a afastada da luz solar direta.
- **Certifique-se** de que o nome Hymfavzi está presente na embalagem e no rótulo da seringa.
- **Inspecione a seringa** quanto a danos visíveis, tais como rachas ou fugas.
- **Lave e seque** as mãos.
- **Não retire a tampa da seringa até estar pronto para injetar.**
- **Deite fora (elimine)** a seringa se esta estiver danificada ou se a seringa ou a embalagem contendo a seringa tiverem caído.
- **Não** utilize a seringa, se:
 - foi conservada sob luz direta. A exposição à luz ambiente durante a preparação da dose e a injeção é aceitável;
 - foi congelada ou descongelada ou se está fora do frigorífico há mais de 7 dias.
- **Não** agite a seringa. Agitar pode estragar Hymfavzi.

Nota: Para que a injeção seja mais confortável, deixe a seringa aquecer à temperatura ambiente, na embalagem protegida da luz solar direta, durante cerca de 15 a 30 minutos.

Não utilize quaisquer outros métodos para aquecer a seringa, tais como aquecer a seringa no micro-ondas ou em água quente.

Passo 2 – Verifique o Prazo (EXP)



- **Verifique** o prazo de validade (EXP) impresso no rótulo da seringa.
- **Não** utilize se o prazo de validade tiver expirado.

Passo 3 – Verifique o Medicamento

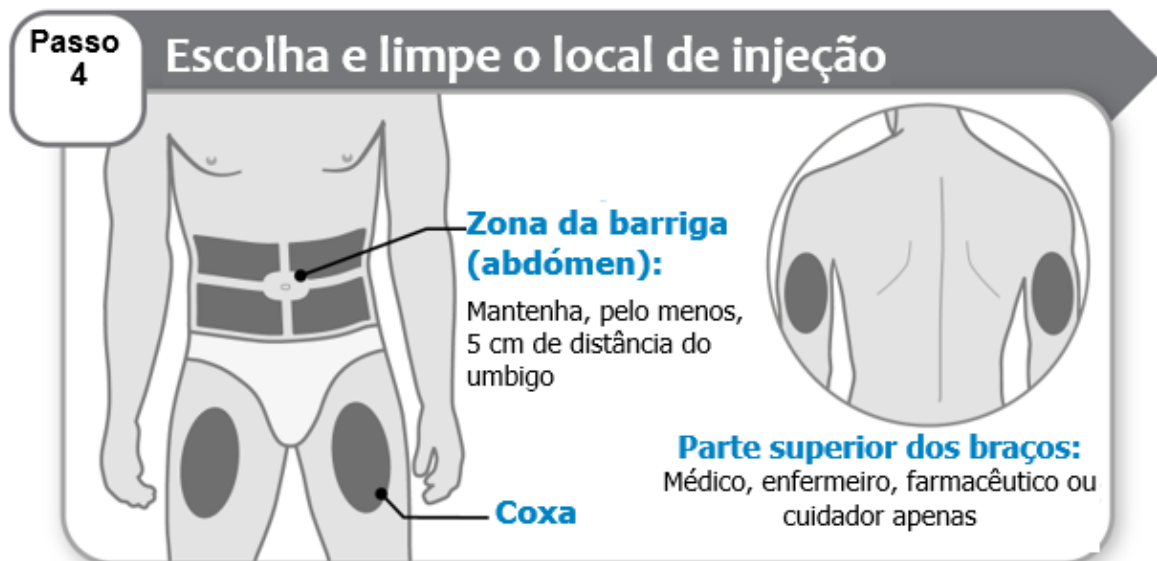


- **Suavemente**, incline a seringa para trás e para a frente.
- **Olhe** atentamente para o medicamento dentro da seringa.
 - O medicamento deve ser transparente e incolor a amarelo claro.
 - **Não** utilize a seringa se o medicamento estiver turvo, amarelo escuro ou contiver flocos ou partículas.

Nota: É normal a presença de bolhas de ar.

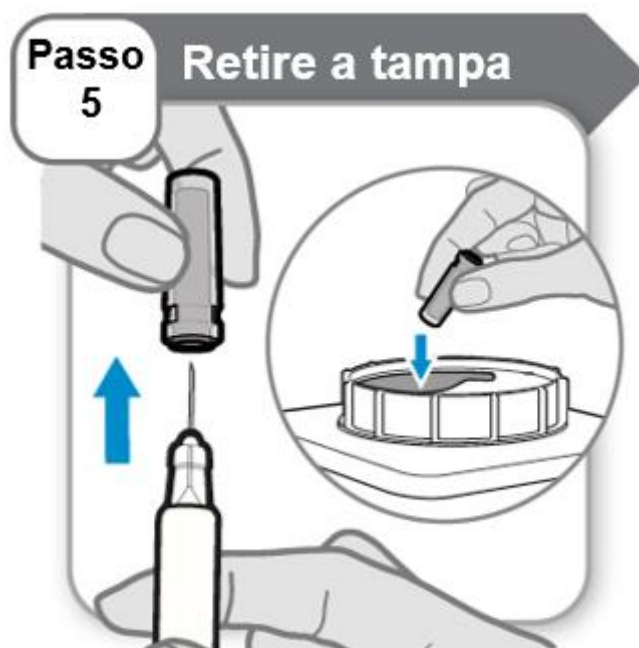
Se tiver quaisquer dúvidas sobre o medicamento, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Passo 4 – Escolha e Limpe o Local de Injeção



- **Escolha** um local de injeção na zona da barriga (abdômen) ou nas coxas, a menos que o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico lhe tenha sugerido um local diferente. Hymfavzi também pode ser injetado na parte superior do braço por um médico, enfermeiro, farmacêutico ou cuidador apenas. Mantenha, pelo menos, 5 cm de distância do umbigo.
- **Mude** de local de injeção sempre que se autoinjetar com Hymfavzi. Pode usar a mesma zona do corpo, mas certifique-se de que escolhe um local de injeção diferente dentro dessa zona.
- **Limpe** o local de injeção com água e sabão ou uma compressa embebida em álcool, se for mais conveniente.
- **Deixe** o local secar ao ar. **Não** toque, agite o ar ou sopre no local de injeção limpo.
- **Não** injete Hymfavzi em regiões ósseas ou áreas onde a pele tem nódos negros, está vermelha, dorida (sensível) ou dura. Evite injetar em zonas com cicatrizes ou estrias.
- **Não** injete Hymfavzi em veias ou músculos.
- **Não** injete Hymfavzi através das suas roupas.

Passo 5 – Retire a Tampa



- **Segure** na seringa pelo cilindro.
- **Retire** a tampa da agulha a direito com cuidado.
- **Coloque** a tampa da agulha num recipiente para cortantes imediatamente. Não vai voltar a precisar dela.
- **Não** toque na agulha nem deixe que esta toque em qualquer superfície.

Nota: É normal ver algumas gotas de medicamento na ponta da agulha.

Cuidado: Manuseie a seringa com cuidado para evitar picar-se acidentalmente com a agulha.

Passos da Injeção

Passo 6 – Introduza a Agulha

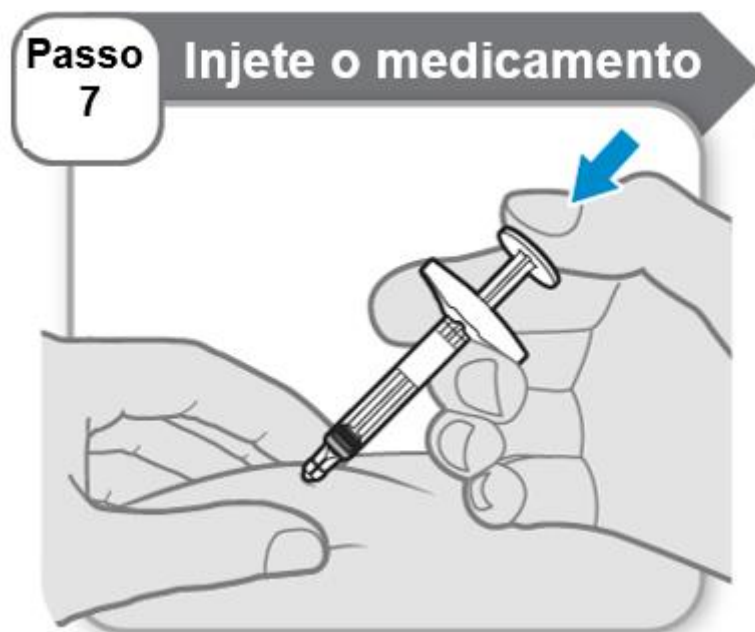


- **Faça uma prega** na sua pele entre o polegar e os outros dedos para criar uma superfície firme.
- **Introduza** a agulha até ao fim na sua pele, fazendo um ângulo de 45°, conforme ilustrado.

Mantenha a prega da pele durante toda a injeção.

Cuidado: Se mudar de ideias quanto ao local de injeção depois de ter introduzido a agulha na pele, vai ter de deitar fora (eliminar) a seringa e obter uma nova seringa pré-cheia de Hympavzi.

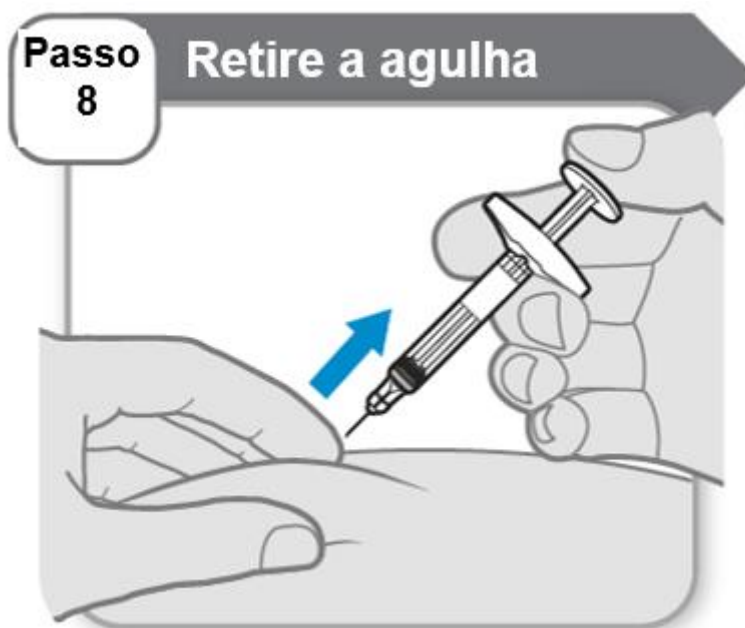
Passo 7 – Injete o Medicamento



- Empurre a haste do êmbolo até ao fim, exercendo uma pressão lenta e constante, até o cilindro ficar vazio.

Nota: Recomenda-se contar lentamente até 5 depois de a haste do êmbolo ter sido empurrada até ao fim, antes de retirar a agulha da pele.

Passo 8 – Retire a Agulha



- **Retire** a agulha da sua pele com o mesmo ângulo com que entrou.

Nota: Se vir uma pequena gota de medicamento na sua pele, da próxima vez que administrar a injeção aguarde um pouco mais antes de retirar a agulha.

Passo 9 – Verifique a Seringa



- **Verifique** a seringa para garantir que o batente cinzento do êmbolo está na posição ilustrada.

Se o batente cinzento do êmbolo não estiver na posição ilustrada, isto significa que não recebeu uma dose completa. Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter ajuda.

Nunca volte a introduzir uma agulha.

Não injete outra dose.

Passo 10 – Cuidados Pós-injeção



- **Pressione** ligeiramente o local de injeção durante alguns segundos com uma bola de algodão ou compressa de gaze limpa se vir uma gota de sangue.
- **Não** friccione a área.

Nota: Se não parar de sangrar, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Passo 11 – Eliminação



- **Coloque** a seringa usada num recipiente para cortantes segundo as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico e em conformidade com as leis locais sobre saúde e segurança.

Nunca volte a colocar a tampa na seringa.

- **Não** deite fora (elimine) as seringas no lixo doméstico.

Folheto informativo: Informação para o doente

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia marstacimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a criança a seu cargo. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Hympavzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hympavzi
3. Como utilizar Hympavzi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hympavzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hympavzi e para que é utilizado

Hympavzi contém a substância ativa marstacimab. Marstacimab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebido para reconhecer e se ligar a um alvo específico no corpo, chamado inibidor da via do fator tecidual (TFPI; do inglês *tissue factor pathway inhibitor*).

Hympavzi é um medicamento para prevenir ou reduzir as hemorragias em doentes com 12 anos de idade ou mais, que pesam, pelo menos, 35 kg, com:

- Hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII)
 - que não desenvolveram inibidores do fator VIII com doença grave (o nível de fator VIII no sangue é inferior a 1%) ou
 - que desenvolveram inibidores do fator VIII
- Hemofilia B (deficiência congénita de fator IX)
 - que não desenvolveram inibidores do fator IX com doença grave (o nível de fator IX no sangue é inferior a 1%) ou
 - que desenvolveram inibidores do fator IX.

A hemofilia A é uma doença hemorrágica hereditária causada pela falta de fator VIII. A hemofilia B é uma doença hemorrágica hereditária causada pela falta de fator IX. O fator VIII e o fator IX são proteínas necessárias para que o sangue coagule e estancar as hemorragias. Alguns doentes com hemofilia podem desenvolver inibidores do fator VIII ou do fator IX (anticorpos presentes no sangue que atacam os medicamentos de substituição de fator VIII ou fator IX e impedem que estes atuem devidamente).

A substância ativa de Hympavzi, o marstacimab, reconhece e liga-se ao TFPI, uma proteína que impede o sangue de coagular demasiado. Ao ligar-se ao TFPI, o marstacimab impede que este funcione tão bem, o que promove a formação de trombina (uma proteína que desempenha um papel

crucial na coagulação sanguínea quando ocorre uma lesão ou dano no corpo). Isto ajuda a aumentar a coagulação e a estancar as hemorragias em doentes com hemofilia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hymoviz

Não utilize Hymoviz

- se tem alergia ao marstacimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se não tem a certeza se é alérgico, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Hymoviz.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Hymoviz.

Antes de começar a utilizar Hymoviz, é muito importante que fale com o seu médico sobre a utilização de outros medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou “agentes de *bypass*” (medicamentos que ajudam o sangue a coagular mas que atuam de uma forma diferente da de Hymoviz) enquanto estiver a utilizar Hymoviz. **Isto deve-se ao facto de poder ser necessário alterar o tratamento com medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou agentes de *bypass* durante o tratamento com Hymoviz.** Entre os exemplos de agentes de *bypass* incluem-se o concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPa) e o FVIIa recombinante (rFVIIa). Poderá precisar de utilizar outros medicamentos à base de fator VIII e fator IX ou agentes de *bypass* para tratar episódios de hemorragia intercorrente enquanto estiver a utilizar Hymoviz. Siga cuidadosamente as instruções do seu profissional de saúde sobre quando e como utilizar estes medicamentos enquanto estiver a utilizar Hymoviz.

Coágulos de sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Hymoviz faz com que o seu sangue coagule mais facilmente e pode causar coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (os chamados acontecimentos tromboembólicos). Os coágulos de sangue podem colocar a vida em risco. Informe o seu médico se tiver antecedentes de coágulos de sangue ou se tiver uma doença que aumente o seu risco de coágulos de sangue. Isto inclui:

- ter antecedentes de doença das artérias coronárias (doença do coração causado pelo estreitamento ou bloqueio de vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco)
- ter antecedentes de doença isquémica (fluxo sanguíneo reduzido devido a estreitamento ou bloqueio de vasos sanguíneos)
- ter antecedentes de coágulos de sangue em veias ou artérias
- ter uma condição genética que aumenta o risco de coagulação sanguínea (tal como o Fator V de Leiden)
- estar confinado à cama, imobilizado ou sem andar durante um longo período de tempo
- ser obeso (ter excesso de peso)
- ser fumador
- ter atualmente uma infeção grave
- ter atualmente sepsia (uma infeção generalizada)
- ter atualmente um traumatismo ou lesões por esmagamento
- ter atualmente um cancro
- vai ser submetido a uma cirurgia

Pare de utilizar Hymoviz e fale com um médico imediatamente se notar quaisquer sintomas de um possível coágulo de sangue, incluindo os seguintes efeitos indesejáveis:

- | | |
|--|----------------------------|
| • inchaço ou dor nos braços ou pernas | • sensação de desmaio |
| • vermelhidão ou descoloração nos braços ou pernas | • dor de cabeça |
| • falta de ar | • dormência na face |
| • dor no peito ou na parte de cima das costas | • dor ou inchaço nos olhos |
| | • problemas de visão |

- batimento cardíaco rápido
- tosse com sangue

Reações alérgicas

Sintomas de uma reação alérgica foram observados em pessoas que utilizam Hymfavzi. Pare de utilizar Hymfavzi e procure assistência médica imediatamente se tiver quaisquer sintomas de uma possível reação alérgica grave, incluindo o seguinte:

- erupção na pele, urticária, comichão generalizada
- dificuldade em respirar ou engolir
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- tonturas

Crianças com menos de 12 anos de idade

Hymfavzi não deve ser utilizado em crianças com menos de 1 ano de idade e não é recomendado para indivíduos com menos de 12 anos de idade. A segurança e os benefícios deste medicamento nesta população ainda não são conhecidos.

Outros medicamentos e Hymfavzi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, contraceção e amamentação

Se pode engravidar, deve utilizar um método contraceptivo (contraceção) eficaz durante o tratamento com Hymfavzi e, pelo menos, 1 mês após a última injeção.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. O seu médico irá ponderar o benefício de utilizar Hymfavzi contra o risco para o seu feto.

Se está a amamentar, consulte o seu médico sobre se deve parar de amamentar ou parar de utilizar Hymfavzi. O seu médico irá ponderar o benefício de utilizar Hymfavzi contra o risco para o bebé que está a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Hymfavzi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou limitados.

Hymfavzi contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

Hymfavzi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Hymfavzi

O seu tratamento vai ser iniciado por um médico qualificado para o tratamento de doentes com hemofilia. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu profissional de saúde irá dar-lhe instruções para parar o seu tratamento atual quando mudar de medicamentos à base de fator ou não ou agentes de *bypass* para Hymfavzi. Contacte o seu profissional de saúde se não tem a certeza sobre o que deve fazer.

Se está gravemente doente ou precisa de ser submetido a uma grande cirurgia, informe o seu profissional de saúde de que está a utilizar Hymfavzi.

Manter um registo

De cada vez que utilizar Hymfavzi, anote o nome e o número de lote do medicamento.

Como é administrado Hymfavzi

- Hymfavzi é administrado sob a forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete em veias ou músculos.
- Para que a injeção seja mais confortável, pode deixar Hymfavzi aquecer à temperatura ambiente, na embalagem afastado da luz solar direta, durante cerca de 15 a 30 minutos antes de utilizar. Hymfavzi não deve ser aquecido de qualquer outra forma. Por exemplo, não aquecer em água quente ou no micro-ondas.

Antes de utilizar a caneta pela primeira vez, o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico vai demonstrar-lhe e/ou ao seu cuidador como injetar Hymfavzi. **Se injetar Hymfavzi a si próprio ou se o seu cuidador o injetar, ambos têm de ler atentamente e seguir as instruções de utilização detalhadas fornecidas no verso deste folheto.**

Onde injetar Hymfavzi

- O seu médico ou enfermeiro vai mostrar-lhe e/ou ao seu cuidador em que áreas do corpo Hymfavzi deve ser injetado. O melhor local para administrar Hymfavzi é na zona da barriga (abdómen) ou nas coxas. As injeções nas nádegas devem ser administradas por um cuidador, médico, enfermeiro ou farmacêutico apenas.
- Mude de local de injeção no seu corpo de cada vez que uma injeção é administrada.
- Se for necessária mais do que uma injeção para administrar uma dose completa, cada injeção deve ser administrada num local de injeção diferente.
- Se está a utilizar outros medicamentos que têm de ser injetados sob a pele, estas injeções devem ser administradas num local de injeção diferente.

Que quantidade de Hymfavzi utilizar

O seu tratamento vai começar com uma dose de carga que será seguida por uma dose de manutenção administrada uma vez por semana:

- Dose de carga (uma dose inicial mais elevada para aumentar rapidamente os níveis no corpo): a dose recomendada é de 300 mg.
- Dose de manutenção: a dose recomendada é de 150 mg.

Deve utilizar este medicamento uma vez por semana (a qualquer hora do dia) no mesmo dia da semana.

Deve anotar o dia da semana em que utiliza Hymfavzi para o ajudar a lembrar-se de injetar este medicamento uma vez por semana.

Dependendo de como responde a Hymfavzi, o seu médico poderá alterar a sua dose de manutenção conforme necessário, até um máximo de 300 mg por semana.

Utilização em adolescentes

Hymfavzi pode ser utilizado em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Um adolescente pode autoinjetar o medicamento, desde que o médico ou enfermeiro e o progenitor ou cuidador do adolescente concordem e o doente tiver recebido a devida formação para tal.

Se utilizar mais Hymfavzi do que deveria

Se utilizou mais Hymfavzi do que deveria, informe o seu médico imediatamente. Poderá ficar em risco de desenvolver efeitos indesejáveis, tais como coágulos de sangue e necessitar de assistência médica. Utilize Hymfavzi exatamente como indicado pelo seu médico e confirme com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tiver a certeza.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hymfavzi

- Caso se tenha esquecido da sua dose programada, injete a dose esquecida assim que possível, antes do dia da próxima dose programada. Em seguida continue a injetar o medicamento conforme programado. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.
- Caso se esqueça de duas doses programadas seguidas (ou seja, se tiverem passado mais de 13 dias desde a sua última injeção), contacte o seu médico logo que possível e pergunte-lhe o que fazer.
- Se não tem a certeza sobre o que fazer, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Hympavzi

Não pare de utilizar Hympavzi sem falar primeiro com o seu médico. Se parar de utilizar Hympavzi, poderá deixar de estar protegido contra as hemorragias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Hypavzi pode causar uma erupção na pele (observada em até 1 em 10 pessoas), a qual pode ser grave. Contacte o seu médico imediatamente se tiver uma erupção na pele grave; algumas erupções na pele podem ser perigosas. Não utilize Hypavzi novamente até ter falado com o seu médico sobre a sua erupção na pele.

Hypavzi pode causar coágulos de sangue (tromboembolismo) (observados em até 1 em 100 pessoas). Pare de utilizar Hypavzi e contacte o seu médico imediatamente se notar quaisquer sinais ou sintomas de um possível coágulo de sangue. Queira consultar a secção 2 “O que precisa de saber antes de utilizar Hypavzi” para obter uma lista de possíveis sintomas de um coágulo de sangue (acontecimento tromboembólico).

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- uma reação na zona onde a injeção é administrada (incluindo comichão, inchaço, vermelhidão, dor, nódos negros, sangramento, endurecimento)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- tensão arterial elevada
- comichão (prurido)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Hympavzi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta pré-cheia e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Hympavzi pode ser retirado do frigorífico e conservado dentro da sua embalagem de origem durante até 7 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). Não volte a colocar Hympavzi no frigorífico depois de o ter conservado à temperatura ambiente. Se Hympavzi tiver estado à temperatura ambiente durante mais de 7 dias, deite-o fora mesmo que contenha medicamento não utilizado.

Não agitar.

Retire Hympavzi do frigorífico antes de utilizar. Para que a injeção seja mais confortável, pode deixar Hympavzi aquecer à temperatura ambiente, na embalagem durante cerca de 15 a 30 minutos afastado da luz solar direta, antes de utilizar.

Antes de utilizar o medicamento, inspecione a solução quanto à presença de partículas ou descoloração. Não utilize se verificar que o medicamento está turvo, amarelo escuro ou que contém flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hympavzi

- A substância ativa é o marstacimab.
- Os outros componentes são edetato dissódico, L-histidina, mono-cloridrato de L-histidina, polissorbato 80 (E 433), sacarose, água para preparações injetáveis (ver a secção 2 “Hympavzi contém polissorbato 80” e “Hympavzi contém sódio”).

Qual o aspeto de Hympavzi e conteúdo da embalagem

Hympavzi é uma solução injetável (injetável) transparente, incolor a amarela clara numa caneta pré-cheia.

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível numa embalagem contendo 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 4 (4 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Hympavzi 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Estas “Instruções de Utilização” contêm informação sobre como injetar Hympavzi.

Leia estas “Instruções de Utilização” cuidadosamente antes de utilizar a caneta pré-cheia de Hympavzi e de cada vez que renovar a prescrição, pois pode existir informação nova.

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deve demonstrar-lhe ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de Hympavzi da forma correta, antes de o utilizar pela primeira vez.

Não injete a si próprio ou a outra pessoa sem antes lhe terem demonstrado como se injeta Hympavzi.

Informação importante

- Cada caneta pré-cheia de Hympavzi é uma caneta pré-cheia de dose única (chamada “caneta” nestas “Instruções de Utilização”). A caneta pré-cheia de Hympavzi contém 150 mg de Hympavzi para injeção sob a pele (por via subcutânea).
- **Não** injete Hympavzi em veias ou músculos.
- **Não** agite Hympavzi.
- Para o ajudar a lembrar-se de quando injetar Hympavzi, pode fazer uma anotação no seu calendário com antecedência. Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se você ou o seu cuidador tiverem quaisquer dúvidas sobre a forma correta de injetar Hympavzi.

Como conservar Hympavzi

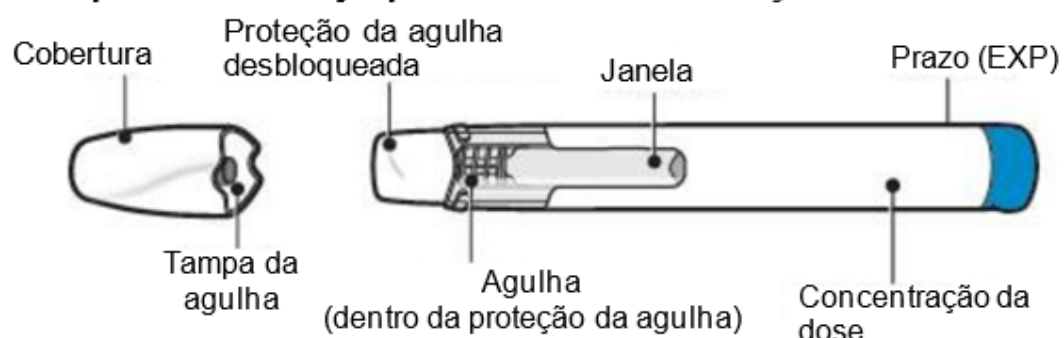
- Conservar Hympavzi não utilizado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. Não congelar Hympavzi. Conservar Hympavzi na sua embalagem de origem para proteger da luz direta.
- Se necessário, Hympavzi pode ser conservado na sua embalagem de origem à temperatura ambiente até 30 °C durante um máximo de 7 dias. **Não** utilize Hympavzi se está há mais de 7 dias fora do frigorífico. Deite fora (elimine) qualquer Hympavzi que tenha sido conservado à temperatura ambiente por mais de 7 dias.
- **Não** utilize depois de expirado o prazo de validade impresso na caneta pré-cheia de Hympavzi.
- **Conserve Hympavzi e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.**

Materiais necessários para a injeção de Hympavzi

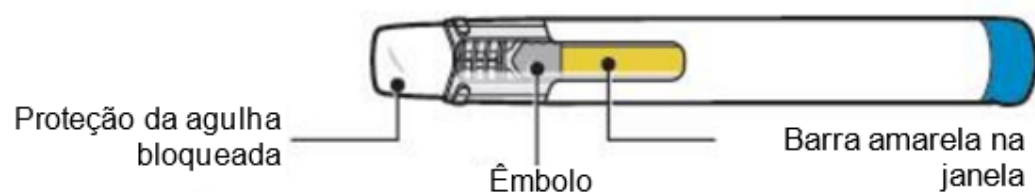
Reúna os seguintes materiais numa superfície plana e limpa:

- 1 caneta pré-cheia de Hympavzi.
- 1 compressa embebida em álcool (não incluída).
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze (não incluída).
- 1 recipiente para cortantes para eliminar as canetas (não incluído).

Caneta pré-cheia de Hympavzi ANTES da utilização:



Caneta pré-cheia de Hympavzi DEPOIS da utilização:



Passos da Preparação

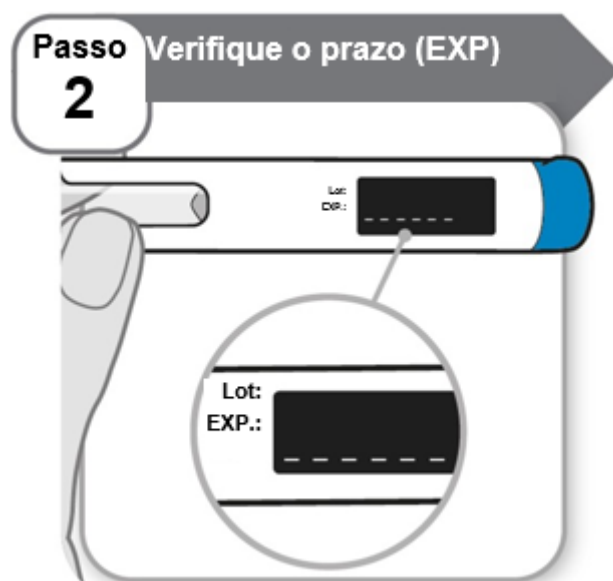
Passo 1 – Primeiros Passos

- **Retire** a caneta da sua embalagem e mantenha-a afastada da luz solar direta.
- Certifique-se de que o nome Hymvapzi está presente na embalagem e no rótulo da caneta.
- **Inspeccione a caneta** quanto a danos visíveis, tais como rachas ou fugas.
- **Lave e seque** as mãos.
- **Não retire a cobertura da caneta até estar pronto para injetar.**
- **Deite fora (elimine)** a caneta se esta estiver danificada ou se a caneta ou a embalagem contendo a caneta tiverem caído.
- **Não** utilize a caneta, se:
 - foi conservada sob luz direta. A exposição à luz ambiente durante a preparação da dose e a injeção é aceitável;
 - foi congelada ou descongelada ou se está fora do frigorífico há mais de 7 dias.
- **Não** agite a caneta. Agitar pode estragar Hymvapzi.

Nota: Para que a injeção seja mais confortável, deixe a caneta aquecer à temperatura ambiente, na embalagem protegida da luz solar direta, durante cerca de 15 a 30 minutos.

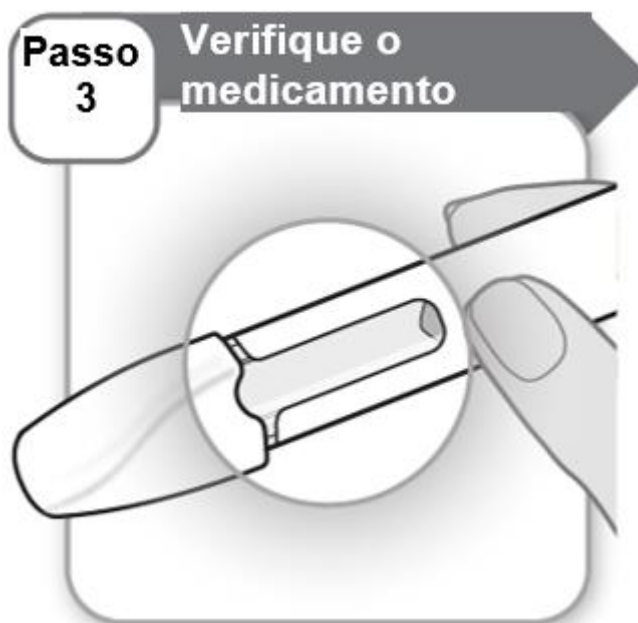
Não utilize quaisquer outros métodos para aquecer a caneta, tais como aquecer a caneta no micro-ondas ou em água quente.

Passo 2 – Verifique o Prazo (EXP)



- **Verifique** o prazo de validade (EXP) impresso no rótulo da caneta.
- **Não** utilize se o prazo de validade tiver expirado.

Passo 3 – Verifique o Medicamento

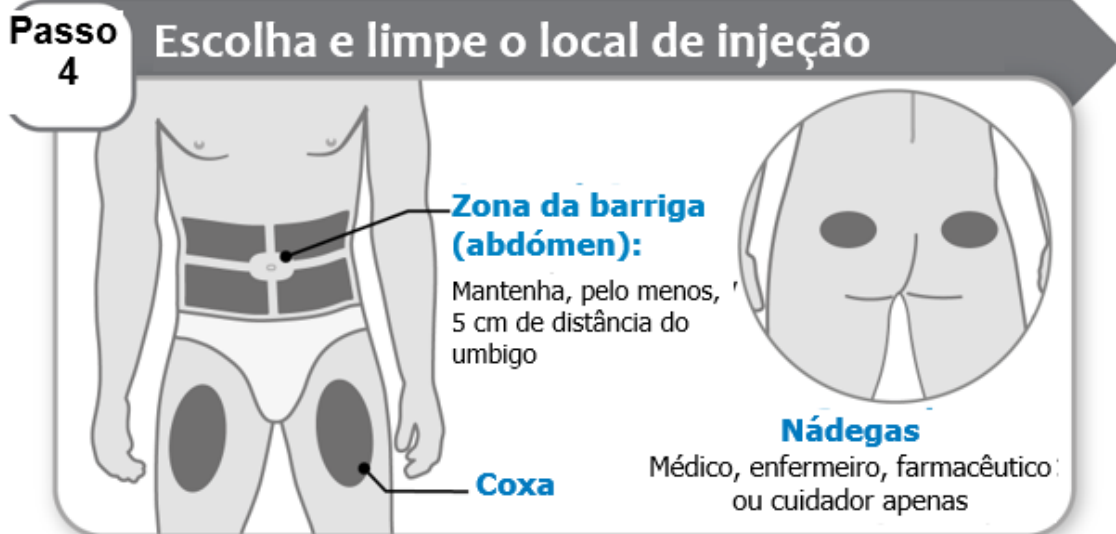


- **Olhe** atentamente para o medicamento dentro da caneta.
 - O medicamento deve ser transparente e incolor a amarelo claro.
 - **Não** utilize a caneta se o medicamento estiver turvo, amarelo escuro ou se contiver flocos ou partículas.

Nota: É normal ver bolhas de ar na janela.

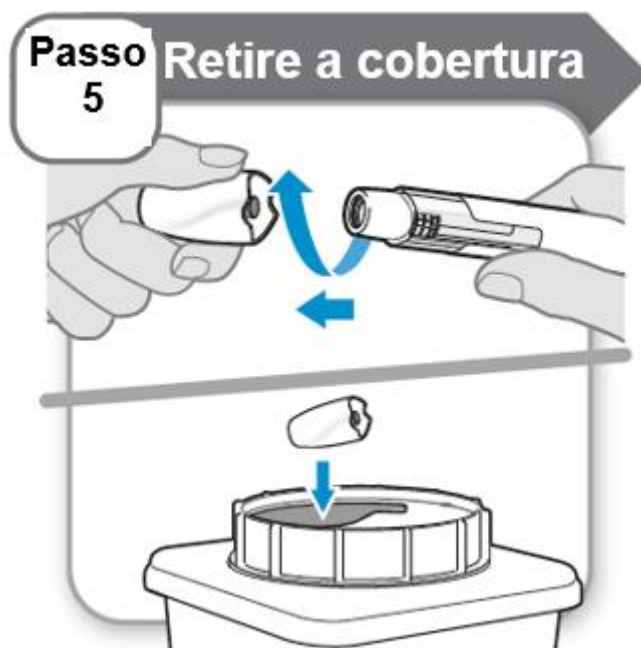
Se tiver quaisquer dúvidas sobre o medicamento, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Passo 4 – Escolha e Limpe o Local de Injeção



- **Escolha** um local de injeção na zona da barriga (abdômen) ou nas coxas, a menos que o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico lhe tenha sugerido um local diferente. Hymravzi também pode ser injetado nas nádegas, mas apenas por um médico, enfermeiro, farmacêutico ou cuidador. Mantenha, pelo menos, 5 cm de distância do umbigo.
- **Mude** de local de injeção sempre que se autoinjetar com Hymravzi. Pode usar a mesma zona do corpo, mas certifique-se de que escolhe um local de injeção diferente dentro dessa zona.
- **Limpe** o local de injeção com água e sabão ou uma compressa embebida em álcool, se for mais conveniente.
- **Deixe** o local secar ao ar. **Não** toque, agite o ar ou sopre no local de injeção limpo.
- **Não** injete Hymravzi em regiões ósseas ou áreas onde a pele tem nódos negros, está vermelha, dorida (sensível) ou dura. Evite injetar em zonas com cicatrizes ou estrias.
- **Não** injete Hymravzi em veias ou músculos.
- **Não** injete Hymravzi através das suas roupas.

Passo 5 – Retire a Cobertura



- **Rode e retire** a cobertura.
- **Coloque** a cobertura num recipiente para cortantes imediatamente. Não vai voltar a precisar dela.

Nota:

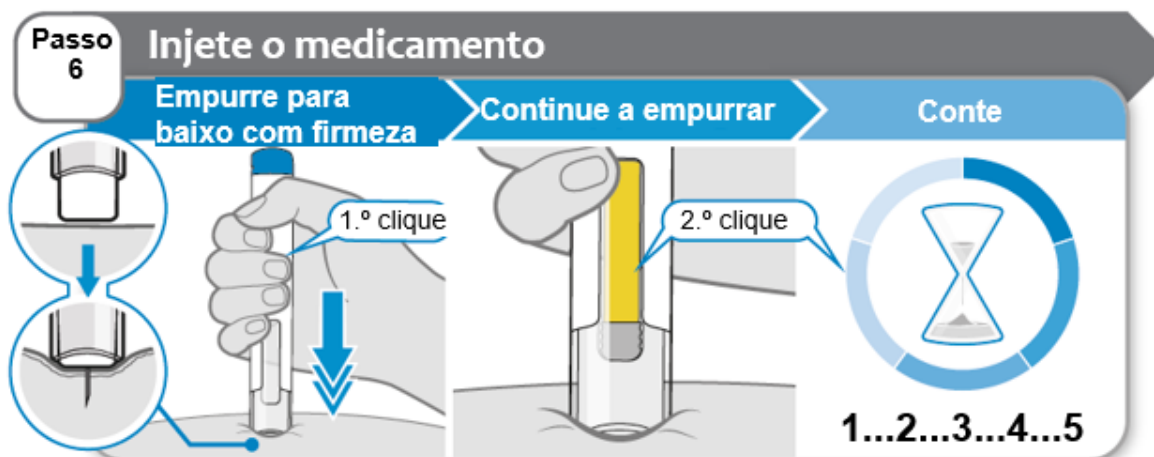
- É normal ver algumas gotas de medicamento na ponta da agulha.
- A tampa da agulha vai permanecer dentro da cobertura após a retirada da cobertura.

Cuidado: Segure na caneta com cuidado pois contém uma agulha.

Não coloque ou pressione a sua mão sobre a proteção da agulha. Se o fizer poderá picar-se na agulha.

Passos da Injeção

Passo 6 – Injete o Medicamento



- **Empurre** a caneta **para baixo com firmeza** contra a pele fazendo um ângulo de 90° e **continue a empurrar** até a injeção estar concluída (Passo 7). Vai ouvir o **1.º clique** quando a injeção começa.
- **Continue a empurrar** a caneta com firmeza contra a pele enquanto a barra amarela se desloca ao longo da janela. Vai ouvir o **2.º clique** quando a injeção está **quase** a acabar.
- **Conte lentamente até 5 depois de ouvir o 2.º clique** para garantir que recebeu uma dose completa.

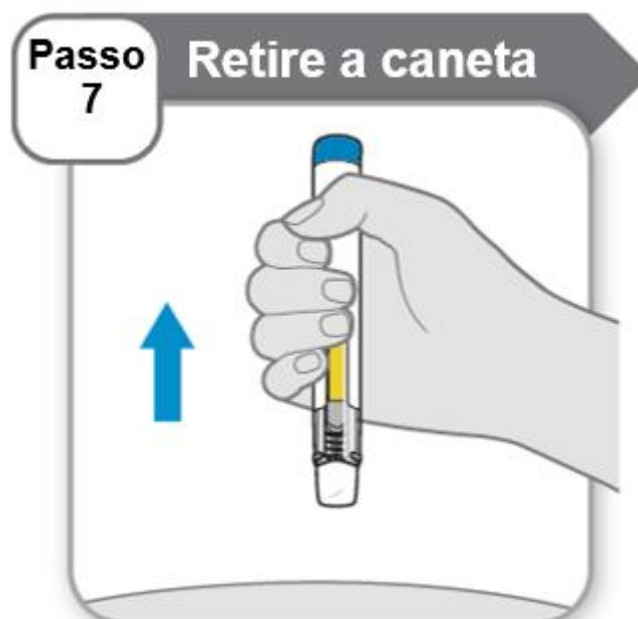
Não retire a caneta da pele antes de ter contado lentamente até 5 depois de ouvir o 2.º clique e só depois do marcador amarelo preencher a janela por completo.

Nota: A agulha penetra na sua pele à medida que empurra a caneta para baixo. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico poderão sugerir que faça uma prega na sua pele com suavidade enquanto injeta.

Nota: Se não ouvir um clique quando empurra a caneta contra a pele, tente fazê-lo com um pouco mais de força. Se continuar sem conseguir iniciar a injeção, obtenha uma nova caneta pré-cheia de Hymfavzi.

Cuidado: Se mudar de ideias quanto ao local de injeção depois de ter introduzido a agulha na pele, vai ter de deitar fora (eliminar) a caneta e obter uma nova caneta pré-cheia de Hymfavzi.

Passo 7 – Retire a Caneta

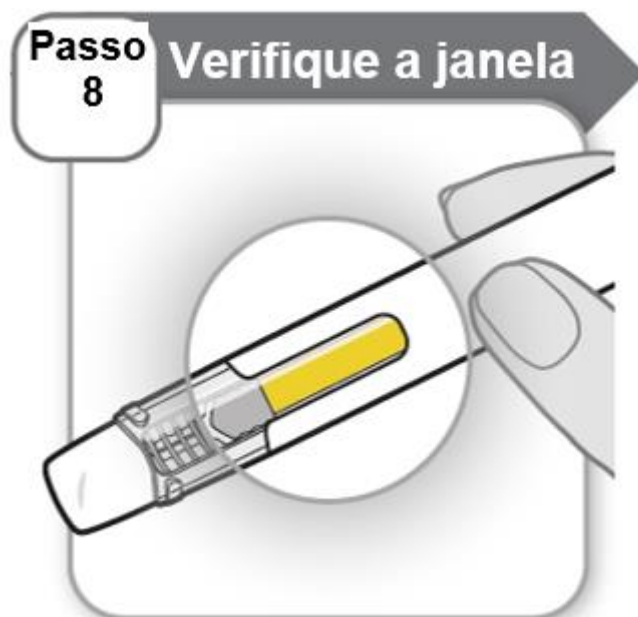


- **Retire** a caneta da pele.
 - Se vir uma pequena gota de medicamento na sua pele, da próxima vez que administrar a injeção aguarde um pouco mais antes de retirar a caneta.

Nota: Depois de retirar a caneta da pele, a agulha vai ser automaticamente coberta e a proteção da agulha vai bloquear no devido lugar.

A caneta não pode ser reutilizada.

Passo 8 – Verifique a Janela



- **Verifique** a janela para garantir que todo o medicamento foi injetado.

Se a barra amarela não estiver na posição ilustrada, isto significa que não recebeu uma dose completa. Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter ajuda.

Não injete outra dose.

Passo 9 – Cuidados Pós-injeção



- **Pressione** ligeiramente o local de injeção durante alguns segundos com uma bola de algodão ou compressa de gaze limpa se vir uma gota de sangue.
- **Não** friccione a área.

Nota: Se não parar de sangrar, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Passo 10 – Eliminação



- **Coloque** a caneta usada num recipiente para cortantes segundo as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico e em conformidade com as leis locais sobre saúde e segurança.
- **Não** deite fora (elimine) as canetas no lixo doméstico.