

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 150 mg marstacimaba.

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 150 mg marstacimaba.

Marstacimab je humano monoklonsko protitelo, imunoglobulin G tipa 1 (IgG1), izdelano v celicah jajčnikov kitajskega hrčka (CHO – chinese hamster ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Hympavzi v enem ml raztopine vsebuje 0,2 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina s pH 5,8 in osmolarnostjo približno 324 mOsm/l

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hympavzi je indicirano za rutinsko profilakso krvavitev pri bolnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg, ki imajo:

- hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII):
 - brez zaviralcev faktorja VIII in imajo težko stopnjo hemofilije (FVIII < 1 %)
 - z zaviralci faktorja VIII
- hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX):
 - brez zaviralcev faktorja IX in imajo težko stopnjo hemofilije (FIX < 1 %)
 - z zaviralci faktorja IX

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije. Zdravljenje je treba uvesti v odsotnosti krvavitev.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za bolnike, stare 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg, je začetni polnilni odmerek 300 mg v obliki subkutane injekcije, ki mu sledi 150 mg v obliki subkutane injekcije enkrat na teden, kadarkoli v dnevu.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Hympavzi je namenjeno dolgotrajnemu profilaktičnemu zdravljenju.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Pri bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg, pri katerih zdravnik presodi, da je obvladovanje krvavitev nezadostno, je mogoče razmisliti o prilagoditvi odmerka na enkrat tedensko dajanje odmerka 300 mg v obliki subkutane injekcije. Največji tedenski odmerek ne sme preseči 300 mg.

Smernice za zdravljenje vmesnih krvavitev

Za zdravljenje vmesnih krvavitev se ne sme uporabljati dodatnih odmerkov zdravila Hympavzi. Za smernice o zdravljenju v primeru vmesnih krvavitev glejte poglavje 4.4.

Obravnava bolnikov s hudo akutno boleznijo

Pri hudih akutnih boleznih s povečanim izražanjem tkivnega faktorja, kot so resna okužba, sepsa, travma, zmečkanine in rak, lahko okrepitev vnetnega odziva prek sočasnega zaviranja z zaviralcem poti tkivnega faktorja (TFPI – tissue factor pathway inhibitor) predstavlja tveganje za neželene učinke, zlasti trombozo (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje hude akutne bolezni je treba voditi v skladu z lokalnim standardom oskrbe, nadaljnje zdravljenje z zdravilom Hympavzi pa je treba v tem primeru pretehtati glede na morebitna pridružena tveganja. Pri teh bolnikih je ob dajanju marstacimaba lahko potrebno dodatno spremljanje glede neželenih učinkov in pojava trombembolije. Zdravljenje z zdravilom Hympavzi je treba začasno prekiniti v primeru kliničnih simptomov ali izvidov slikovnih in/ali laboratorijskih preiskav, skladnih s trombotičnimi dogodki, ter jih obravnavati, kot je klinično indicirano. Zdravljenje z zdravilom Hympavzi se lahko nadaljuje, ko zdravnik presodi, da je bolnik klinično okreval (glejte spodnji razdelek Pozabljeni odmerek).

Pozabljeni odmerek

Pri bolnikih, ki prejemajo vzdrževalni odmerek 150 mg

Če bolnik pozabi uporabiti odmerek, je treba pozabljeni odmerek dati čim prej pred dnevom naslednjega načrtovanega odmerka in nato nadaljevati z običajnim tedenskim razporedom odmerjanja 150 mg subkutano (isti razpored kot pred pozabljenim odmerkom ali po novem razporedu, odvisno od datuma uporabe pozabljenega odmerka).

Če je bolnik pozabil odmerek in je od zadnjega odmerka minilo več kot 13 dni, je treba dati polnilni odmerek 300 mg v obliki subkutane injekcije, ki mu sledi enkrat tedensko nadaljevanje odmerjanja 150 mg v obliki subkutane injekcije.

Pri bolnikih, ki prejemajo vzdrževalni odmerek 300 mg

Če bolnik pozabi uporabiti en ali več odmerkov, je treba pozabljeni odmerek dati čim prej ter nato nadaljevati z običajnim tedenskim razporedom odmerjanja 300 mg subkutano (isti razpored kot pred pozabljenim odmerkom ali po novem razporedu, odvisno od datuma uporabe pozabljenega odmerka).

Prehod na zdravilo Hympavzi

Prehod s profilaktičnega nadomestnega zdravljenja s faktorjem ali obvodnim zdravilom na zdravilo Hympavzi: Pred uvedbo zdravila Hympavzi morajo bolniki prekiniti zdravljenje s koncentradi faktorjev strjevanja krvi (koncentrati faktorja VIII ali faktorja IX) ali obvodnimi zdravili (npr. rekombinantnim faktorjem VIIa [rFVIIa] ali aktiviranim koncentratom protrombinskega kompleksa

[aPCC – activated prothrombin complex concentrate]). Bolniki se lahko začnejo zdraviti z zdravilom Hymapavzi kadarkoli po prekinitvi zdravljenja s koncentratu faktorjev strjevanja krvi ali obvodnimi zdravili.

Prehod z zdravil za zdravljenje hemofilije, ki ne vsebujejo faktorjev, na zdravilo Hymapavzi: Podatkov iz kliničnih študij, ki bi jih lahko uporabili kot smernice pri prehodu bolnikov z drugih zdravil, ki ne vsebujejo faktorjev, na marstacimab, ni na voljo. Čeprav obdobja izpiranja niso preučevali, se po enem od pristopov pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Hymapavzi upošteva ustrezno obdobje izpiranja (vsaj 5 razpolovnih časov) predhodnega zdravila na podlagi razpolovne dobe, navedene v informacijah o zdravilu. Med prehodom z drugih zdravil za zdravljenje hemofilije, ki ne vsebujejo faktorjev, na zdravilo Hymapavzi je lahko potrebna podpora hemostazi s koncentratu faktorjev strjevanja krvi ali obvodnimi zdravili.

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni priporočeno (glejte poglavje 5.2). Marstacimaba niso preučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni priporočeno (glejte poglavje 5.2). Marstacimaba niso preučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni priporočeno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrska populacija

Zdravila Hymapavzi se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta, zaradi tveganja glede varnosti. Varnost in učinkovitost marstacimaba pri pediatričnih bolnikih, starih < 12 let, še nista bili dokazani. Varnost in učinkovitost marstacimaba pri mladostnikih s telesno maso < 35 kg nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Perioperativna obravnava

Varnosti in učinkovitosti marstacimaba v kirurškem okolju niso formalno ocenili. V kliničnih študijah so pri bolnikih opravili manjše kirurške posege brez prekinitve profilaktičnega zdravljenja z zdravilom Hymapavzi.

Pri večjem kirurškem posegu je priporočljivo vsaj 7 dni prej začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Hymapavzi in uvesti zdravljenje v skladu z lokalnim standardom oskrbe s koncentratom faktorja strjevanja krvi ali obvodnim zdravilom in ukrepi za obravnavo tveganja za vensko trombozo, ki je v perioperativnem obdobju lahko povečano. V informacijah o zdravilu za koncentrat faktorja strjevanja krvi ali obvodno zdravilo je treba poiskati smernice za odmerjanje pri bolnikih s hemofilijo, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Hymapavzi je treba upoštevati splošno klinično stanje bolnika, vključno s prisotnostjo dejavnikov tveganja za trombembolijo po posegu, uporabo drugih hemostatičnih zdravil in drugih sočasnih zdravil (glejte razdelek Pozabljeni odmerki zgoraj).

Indukcija imunske tolerance (IIT)

Varnost in učinkovitost marstacimaba pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjeno zdravljenje z IIT, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Hymapavzi je samo za subkutano uporabo.

Zdravilo Hympavzi je namenjeno za uporabo pod nadzorom zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju glede tehnike subkutanega injiciranja si lahko bolnik zdravilo injicira sam oziroma mu ga injicira skrbnik, če zdravstveni delavec presodi, da je to primerno.

Pred subkutanim dajanjem se lahko zdravilo Hympavzi vzame iz hladilnika in se ga v škatli pusti približno 15 do 30 minut, na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe (glejte poglavji 6.4 in 6.6). Zdravila se ne sme segrevati z virom toplote, kot je vroča voda ali mikrovalovna pečica.

Priporočljivi mesti injiciranja sta trebuh (vsaj 5 cm od popka) in stegno. Če je potrebno, so sprejemljiva tudi druga mesta. Zdravilo Hympavzi sme v nadlaket (samo napolnjeno injekcijsko brizgo) in zadnjico (samo napolnjen injekcijski peresnik) dajati samo skrbnik ali zdravstveni delavec. Zdravila se ne sme dajati v kostne predele ali predele s podpluto, pordelo, občutljivo ali zatrdelo kožo oz. predele z brazgotinami ali strijami.

Pri 300 mg polnilnem odmerku je treba vsako od dveh 150 mg injekcij zdravila Hympavzi dati na različni mesti injiciranja.

Pri vsakem injiciranju je priporočljivo zamenjati mesto injiciranja.

Zdravila Hympavzi se ne sme injicirati v veno ali mišico.

Med zdravljenjem z zdravilom Hympavzi je druga zdravila za subkutano dajanje najbolje injicirati v druga anatomska mesta.

Za celovita navodila o dajanju zdravila glejte poglavje 6.6 in 'Navodila za uporabo' na koncu navodila za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Trombembolični dogodki

Odstranitev zaviranja TFPI pri bolniku lahko poveča koagulacijski potencial in prispeva k bolnikovemu individualnemu, večfaktorskemu tveganju za trombembolične dogodke. V kliničnih študijah z marstacimabom so poročali o arterijskih in venskih trombemboličnih dogodkih, vključno z embolijo (glejte poglavje 4.8). Ti dogodki so se pojavili pri posameznikih z več dejavniki tveganja za trombembolijo. Pri naslednjih bolnikih lahko pri uporabi tega zdravila obstaja povečano tveganje za trombembolične dogodke:

- pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij, vensko ali arterijsko trombozo ali ishemično boleznijo v anamnezi;
- pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo, ki med drugim vključujejo genetska protrombotična stanja (npr. faktor V Leiden), bolnike po daljšem obdobju imobilizacije, debelost in kajenje;
- pri bolnikih, ki imajo trenutno hudo akutno bolezen s povečanim izražanjem tkivnega faktorja (kot so huda okužba, sepsa, travma, zmečkanine, rak);

- pri bolnikih, obravnavanih v perioperativnih okoliščinah in/ali pri katerih bo opravljen kirurški poseg (glejte poglavje 4.2). V perioperativnih okoliščinah lahko sočasna uporaba zdravila Hymapvzi z drugimi hemostatiki poveča tveganje za trombozo.

Marstacimaba niso preučevali pri bolnikih s predhodnimi trombemboličnimi dogodki v anamnezi (glejte poglavje 5.1), izkušnje pri bolnikih s hudo akutno boleznijo pa so omejene.

Pri bolnikih s trombemboličnimi dogodki v anamnezi, bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo ali bolnikih s trenutno hudo akutno boleznijo je treba upoštevati korist in tveganje uporabe zdravila Hymapvzi. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje, je treba spremljati glede zgodnjih znakov tromboze in uvesti profilaktične ukrepe proti trombemboliji v skladu s trenutnimi priporočili in standardno oskrbo. V primeru diagnostičnih ugotovitev, skladnih s trombembolijo, je treba profilakso z zdravilom Hymapvzi prekiniti in bolnike zdraviti, kot je klinično indicirano.

Uporaba zdravil z zaviralcem poti tkivnega faktorja (anti-TFPI), vključno z marstacimabom, je pri bolnikih, izpostavljenih dodatnim hemostatikom (tj. obvodnim zdravilom) v kratkem časovnem obdobju, povezana s pojavom trombemboličnih zapletov. Dajanje zdravil s faktorjem VIII in faktorjem IX ter obvodnih zdravil za zdravljenje vmesnih krvavitev pri bolnikih, ki so prejeli marstacimab, je varno. Če so pri bolniku, ki prejema profilaktično zdravljenje z zdravilom Hymapvzi, indicirana zdravila s faktorjem VIII ali faktorjem IX ali obvodna zdravila, je priporočljiv najmanjši učinkovit odmerek v skladu z informacijami o zdravilu. Bolnike je treba poučiti ter jih spremljati glede pojava znakov in simptomov trombemboličnih dogodkov. V primeru suma na trombembolične dogodke je treba zdravljenje z zdravilom Hymapvzi prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Smernice za zdravljenje vmesnih krvavitev

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Hymapvzi, je, za zdravljenje vmesnih krvavitev, mogoče varno dajati zdravila s faktorjem VIII in faktorjem IX ali obvodna zdravila (npr. rFVIIa ali aPCC). Dodatnih odmerkov zdravila Hymapvzi se za zdravljenje vmesnih krvavitev ne sme uporabljati. Zdravniki se morajo z vsemi bolniki in/ali skrbniki pogovoriti o odmerku in časovnem razporedu uporabe koncentratov faktorjev strjevanja krvi ali obvodnih zdravil, če je to med prejetjem profilaktičnega zdravljenja z zdravilom Hymapvzi potrebno.

Pri zdravljenju vmesnih krvavitev z zdravili s faktorjem VIII ali faktorjem IX ali obvodnimi zdravili je priporočljiva uporaba najmanjšega učinkovitega odmerka skladno z navodili za predpisovanje zdravila. Zdravstveni delavci morajo prebrati informacije o zdravilu za koncentrat faktorja strjevanja krvi ali obvodno zdravilo, ki ga uporablja bolnik. Pri zdravljenju z rFVIIa je priporočljiv največji odmerek 90 µg/kg telesne mase na odmerek ter največja pogostnost odmerjanja vsaki 2 uri. Pri zdravljenju z aPCC je priporočljiv največji odmerek 100 enot/kg telesne mase v 24 urah.

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z marstacimabom, so se pojavile kožne reakcije v obliki izpuščaja in pruritusa, ki lahko odražajo preobčutljivost na zdravilo (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Hymapvzi, pojavi huda preobčutljivostna reakcija, se bolnikom svetuje, naj prekinejo zdravljenje z zdravilom Hymapvzi in takoj poiščejo nujno zdravniško pomoč.

Učinki marstacimaba na koagulacijske teste

Zdravljenje z marstacimabom ne prinaša klinično pomembnih sprememb standardnih meril koagulacije, vključno z aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom (aPTČ) in protrombinskim časom (PČ).

Pomožne snovi

Vsebnost polisorbata

To zdravilo vsebuje polisorbat 80. Polisorbat 80 lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja z marstacimabom niso izvedli.

Izvedli so predklinične farmakodinamične študije medsebojnega delovanja zdravil *in vitro*, ki podpirajo sočasno uporabo marstacimaba z obvodnimi zdravili (npr. rFVIIa ali aPCC) za zdravljenje vmesnih krvavitev. Kombinacija marstacimaba z rFVIIa ali aPCC (v plazmi bolnikov s hemofilijo A in B z zaviralci) je povzročila povečanje nastajanja trombina v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z marstacimabom, brez preseženih maksimalnih koncentracij trombina, ki so jih opazili v plazmi bolnikov brez hemofilije pri samostojnem zdravljenju z marstacimabom; v nekaterih primerih so bile koncentracije trombina v območju vrednosti, o katerih so poročali pri bolnikih brez hemofilije z normalno plazmo.

Sočasno uporabo marstacimaba z rFVIIa v največjem kliničnem odmerku $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ ali z aPCC v največjem kliničnem odmerku 100 enot/kg za zdravljenje vmesnih krvavitev podpirajo tudi predklinične farmakodinamične študije medsebojnega delovanja zdravil *in vivo*, ki so jih izvedli pri podganah z normalnimi koncentracijami FVIII in FIX. Pri hemostatsko normalnih podganah so pri večjih odmerkih rFVIIa opazili povečano incidenco in/ali resnost akutnih krvnih strdkov/embolije v pljučih in na mestu injiciranja (glejte poglavje 5.3).

Za smernice za uporabo koncentratov faktorjev strjevanja krvi ali obvodnih zdravil za zdravljenje vmesnih krvavitev pri bolnikih, ki prejemajo profilaktično zdravljenje z marstacimabom, glejte poglavje 4.4.

Ker je marstacimab monoklonsko protitelo (mAb), je pričakovati, da se bo izločil po kataboličnih poteh. Vpliv na očistek zaradi medsebojnega delovanja s sočasnimi zdravili, ki se izločajo po nekataboličnih poteh, je zato malo verjeten. Ravno tako ni pričakovati posrednega učinka biološkega zdravila, kot je marstacimab, na izražanje encimov citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo Hymoviz, morajo med zdravljenjem z zdravilom Hymoviz in še vsaj 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Kliničnih študij o uporabi marstacimaba pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanja pri živalih z marstacimabom niso izvedli. Ni znano, ali zdravilo Hymoviz lahko škoduje plodu, če se ga daje nosečnici, ter ali lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja. Zdravilo Hymoviz se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če morebitna korist za mater odtehta tveganje za plod, pri čemer je treba upoštevati, da je tveganje za trombozo med nosečnostjo in med porodom povečano ter da so številni zapleti med nosečnostjo povezani s povečanim tveganjem za diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK).

Dojenje

Ni znano, ali se marstacimab izloča v materino mleko. Študij za oceno vpliva marstacimaba na nastajanje mleka ali njegove prisotnosti v materinem mleku niso izvedli. Znano je, da se humani IgG v prvih nekaj dneh po rojstvu izloča v materino mleko, njegove koncentracije pa se kmalu zatem znižajo, zato tveganja za dojenega dojenčka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. V nadaljevanju se marstacimab sme uporabljati med dojenjem, če je klinično potrebno.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Podatkov o plodnosti pri človeku ni na voljo, zato učinek marstacimaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Hymapvzi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celokupni varnostni profil marstacimaba temelji na združenih podatkih iz kliničnih študij. Najresnejši neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v kliničnih študijah z marstacimabom, je bila tromboza (0,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki po zdravljenju z marstacimabom, o katerih so najpogosteje poročali, so bile reakcije na mestu injiciranja (11,4 %).

Seznam neželenih učinkov

Podatki o varnosti v preglednici 1 so zbrani na podlagi združenih podatkov študije o varnosti in učinkovitosti 3. faze (BASIS) in bolnikov, ki so prešli iz študije BASIS v odprto podaljšano študijo (OLE – open-label extension) (glejte poglavje 5.1). Podatki iz ključne študije 3. faze z 12-mesečno fazo aktivnega zdravljenja odražajo izpostavljenost 167 moških bolnikov s hemofilijo A ali B z zaviralci (30,5 %) ali brez zaviralcev (69,5 %) za marstacimab, ki so ga prejeli enkrat na teden. Od 167 bolnikov jih je bilo 135 (80,8 %) odraslih (starih 18 let in več) in 32 (19,2 %) mladostnikov (od 12 let do < 18 let). Skupno 154 od 159 bolnikov, ki so zaključili 12-mesečno obdobje zdravljenja, se je v nadaljevanju vključilo v potekajočo študijo OLE. Mediano skupno trajanje izpostavljenosti je bilo 1225 dni (razpon od 28 do 1659 dni).

V preglednici 1 so povzeti neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki, ki so prejeli profilaktično zdravljenje z marstacimabom. Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so predstavljeni po organskem sistemu in kategorijah pogostnosti, opredeljenih po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol ^a	pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija trombembolični dogodki (tromboza ^b)	pogosti občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^c pruritus	pogosti pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ^c	zelo pogosti

a. Glavobol vključuje tako glavobol kot migreno.

b. Neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v odprti podaljšani študiji.

c. glejte "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri skupno 19 (11,4 %) bolnikov, ki so se zdravili z marstacimabom. Večina reakcij na mestu injiciranja, ki so jih opazili v kliničnih študijah z marstacimabom, je bila prehodnih ter blagih do zmernih. Nobena reakcija na mestu injiciranja ni privedla do prilagajanja odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom. Reakcije na mestu injiciranja vključujejo modrice na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, hematom na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, zatrdlino na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja in oteklino na mestu injiciranja.

Izpuščaj

O izpuščaju so poročali pri skupno 6 (3,6 %) bolnikih, ki so se zdravili z marstacimabom.

Pri enem bolniku s težko hemofilijo B z zaviralci in alergijsko reakcijo na eksogeni faktor IX v anamnezi se je po približno 9 mesecih pojavil hud izpuščaj. Bolnik je za izzvenenje neželenega učinka potreboval podaljšano zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi, zdravljenje z marstacimabom pa je bilo treba prekiniti.

Pediatrična populacija

Preučevana pediatrična populacija obsega skupno 32 mladostnikov (starih od 12 do < 18 let). Varnostni profil marstacimaba je bil na splošno skladen med mladoletniki in odraslimi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem marstacimaba so omejene.

Pri maloštevilnih odraslih bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg, ki so bili največ 3 mesece izpostavljeni marstacimabu v odmerku 450 mg in so ga prejeli subkutano enkrat na teden v študijah zgodnjih faz, ni prišlo do resnih neželenih učinkov. Vendar pa je šlo za manjšo skupino in učinek dolgotrajne velike izpostavljenosti ni znan. Prejemanje odmerkov, ki so večji od priporočenih, lahko privede do hiperkoagulabilnosti.

Bolniki, ki nenamerno prejmejo prevelik odmerek, se morajo nemudoma obrniti na svojega zdravnika, treba jih je skrbno spremljati. V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika priporočljivo spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in/ali hiperkoagulabilnosti, hkrati pa je treba nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Pediatrična populacija

Odmerkov, ki presegajo 150 mg na teden, pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, s telesno maso < 50 kg, niso preučevali. Pri pediatrični populaciji niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja. Za zdravljenje prevelikega odmerjanja v pediatrični populaciji veljajo zgoraj opisana načela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: B02BX11

Mehanizem delovanja

Marstacimab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti Kunitzovi domeni 2 (K2) zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI), primarnega zaviralca ekstrinzične koagulacijske kaskade. TFPI se na začetku veže na aktivno mesto faktorja Xa in ga zavira preko druge Kunitzove zaviralne domene (K2). Delovanje marstacimaba za nevtralizacijo zaviralne aktivnosti TFPI lahko služi za izboljšanje ekstrinzične poti in zaobide pomanjkljivosti intrinzične poti koagulacije z zvečanjem ravni prostega faktorja Xa, ki je na voljo za povečanje nastajanja trombina in spodbujanje hemostaze.

Farmakodinamični učinki

Skladno z zaviralnim mehanizmom TFPI dajanje marstacimaba bolnikom s hemofilijo z zaviralci ali brez njih povzroči zvečanje ravni celokupnega TFPI in bioloških označevalcev nastajanja trombina, kot so fragmenta protrombina 1+2, maksimalna koncentracija trombina in D-dimer. Te spremembe so bile reverzibilne po prekinitvi zdravljenja. V študiji 3. faze so poročali o občasnih ali prehodnih zvečanjih ravni D-dimera in fragmentov protrombina 1+2 nad fiziološkimi vrednostmi, brez povezanih pomislekov glede varnosti.

Med udeleženci s hemofilijo z zaviralci ali brez njih po subkutani uporabi marstacimaba enkrat na teden ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakodinamičnih učinkih.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije pri odraslih bolnikih in mladostnikih s hemofilijo A brez zaviralcev FVIII ali hemofilijo B brez zaviralcev FIX

Bolniki (stari ≥ 12 let s telesno maso ≥ 35 kg) s hemofilijo A brez zaviralcev in hemofilijo B brez zaviralcev (Študija B7841005)

Ključna študija 3. faze je bila enosmerna, navzkrižna, odprta, multicentrična študija, ki je vključevala kohorto brez zaviralcev, v kateri je bilo 116 odraslih in mladostnikih moškega spola (starih 12 let in več s telesno maso ≥ 35 kg) s težko hemofilijo A brez zaviralcev FVIII ali težko hemofilijo B brez zaviralcev FIX, ki so predhodno prejeli zdravljenje po potrebi ($n = 33$) ali profilaktično zdravljenje ($n = 83$) s FVIII ali FIX. Bolnike, ki so se predhodno zdravili zaradi bolezni koronarnih arterij, venske ali arterijske tromboze ali ishemične bolezni, so se trenutno zdravili zaradi teh bolezni ali imajo te bolezni v anamnezi, so izključili iz študije.

Za populacijo v kohorti brez zaviralcev je bil značilen fenotip hudih krvavitev. Pred prehodom na tedensko profilaktično zdravljenje z marstacimabom je bila povprečna letna stopnja krvavitev (ABR – annualised bleeding rate) v 6-mesečni opazovalni fazi 39,86 v kohorti z zdravljenjem po potrebi in 7,90 v kohorti s profilaktičnim zdravljenjem. Ob vstopu v študijo so imeli vsi (100 %) bolniki v kohorti z zdravljenjem po potrebi 1 ali več tarčnih sklepov, 36,4 % pa 3 ali več tarčnih sklepov. Ob vstopu v študijo je imelo 55,4 % bolnikov v kohorti s profilaktičnim zdravljenjem 1 ali več tarčnih sklepov, 15,7 % pa 3 ali več tarčnih sklepov.

Po 6-mesečni opazovalni fazi, v kateri so bolniki prejeli nadomestno zdravljenje s faktorjem, bodisi po potrebi ali rutinsko profilaktično, so prejeli začetni 300 mg polnilni odmerek marstacimaba, ki so mu sledili vzdrževalni odmerki po 150 mg marstacimaba enkrat na teden v obdobju 12 mesecev. Po 6 mesecih so bolnikom s telesno maso ≥ 50 kg z 2 vmesnima krvavitvama ali več dovolili povečanje

odmerka na 300 mg marstacimaba enkrat na teden. Vzdrževalni odmerek so povečali 14 (12,1 %) od 116 bolnikov, ki so prejeli marstacimab vsaj 6 mesecev.

Povprečna starost v obeh skupinah zdravljenja je bila 32,4 leta (min. 13, max. 66); 16,4 % bolnikov je bilo starih od 12 do < 18 let, 83,6 % jih je bilo starih ≥ 18 let, 100 % je bilo moških. V tej kohorti brez zaviralcev je bilo 48,3 % bolnikov belcev, 50,0 % Azijcev, 0,9 % temnopoltih oziroma Afroameričanov, za 0,9 % ni bilo podatka o rasi, 10,3 % bolnikov pa se je opredelilo kot hispanskega porekla ali Latinoameričane. Vsi bolniki so bili brez zaviralcev (78,4 % s hemofilijo A, 21,6 % s hemofilijo B).

Primarni cilj učinkovitosti v študiji je bil primerjati profilaktično zdravljenje z marstacimabom v fazi aktivnega zdravljenja in rutinsko profilaktično zdravljenje s faktorjem v opazovalni fazi, izmerjeno z ABR zdravljenih krvavitev. Drugi ključni cilji učinkovitosti v študiji so vključevali oceno profilaktičnega zdravljenja z marstacimabom v primerjavi z rutinskim profilaktičnim zdravljenjem s faktorjem, izmerjeno z incidenco spontanih krvavitev, krvavitev v sklepe, krvavitev v tarčne sklepe in vseh krvavitev, ter oceno z zdravjem povezane kakovosti bolnikovega življenja (HRQoL – health-related quality of life).

Preglednica 2 prikazuje rezultate učinkovitosti profilaktičnega zdravljenja z marstacimabom v primerjavi z rutinskim profilaktičnim zdravljenjem s faktorjem. Marstacimab je izkazal neinferiornost in statistično superiornost v primerjavi z rutinskim profilaktičnim zdravljenjem s faktorjem, izmerjeno z ABR zdravljenih krvavitev.

Preglednica 2 Primerjava ABR pri profilaktičnem zdravljenju z zdravilom Hymravzi in predhodnem rutinskim profilaktičnim zdravljenju s faktorjem pri bolnikih, starih ≥ 12 let, brez zaviralcev faktorja VIII ali faktorja IX

Opazovani dogodki po hierarhiji testiranja	Rutinsko profilaktično zdravljenje s faktorjem v 6-mesečni OP (n = 83)	Profilaktično zdravljenje z zdravilom Hymravzi v 12-mesečni ATP (n = 83)
Zdravljene krvavitve (primerne)		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Razlika v primerjavi z RP (95 % IZ)	-2,81 (-5,42; -0,20) vrednost p = 0,0349*	
Bolniki z 0 krvavitvami, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontane krvavitve, zdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Razlika v primerjavi z RP (95 % IZ)	-2,11 (-4,26; 0,03) neinferiornost*	
Krvavitve v sklepe, zdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Razlika v primerjavi z RP (95 % IZ)	-1,55 (-3,73; 0,62) neinferiornost*	
Vse krvavitve, zdravljene in nezdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Razlika v primerjavi z RP (95 % IZ)	-2,91 (-5,66; -0,17) neinferiornost*	
Krvavitve v tarčne sklepe, zdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Razlika v primerjavi z RP (95 % IZ)	-0,87 (-2,42; 0,69) neinferiornost*	

*Doseženo merilo (neinferiornost/vrednost p, če je bila dosežena superiornost)

- S protokolom opredeljeno merilo neinferiornosti (zgornja meja 95 % IZ za razliko) je bilo 2,5 za zdravljene krvavitve, spontane krvavitve in krvavitve v sklepe, 1,2 za krvavitve v tarčne sklepe in 2,9 za vse krvavitve.

Če je bilo merilo neinferiornosti doseženo, so nato testirali superiornost in jo dokazali, če je interval zaupanja izključeval ničlo.

- Vrednost p se nanaša na testiranje superiornosti.
- Ocenjeno povprečje, razlika in intervali zaupanja (IZ) za ABR izhajajo iz negativnega binomskega regresijskega modela.
- Opredelitve krvavitve so prilagojene glede na merila Mednarodnega združenja za trombozo in hemostazo (ISTH – International society on thrombosis and haemostasis).
- Zdravljene krvavitve = krvavitve, ki so jih zdravili s FVIII ali FIX
- Vse krvavitve = krvavitve, ki so jih zdravili s FVIII ali FIX in ki jih niso zdravili s FVIII ali FIX
- ABR = letna stopnja krvavitve (annualised bleeding rate); IZ = interval zaupanja; OP = opazovalna faza; ATP = faza aktivnega zdravljenja (active treatment phase); RP = rutinska profilaksa

Vmesna analiza Študije B7841007 (kohorta brez zaviralcev)

V OLE ključni študiji 3. faze je 107 bolnikov prejelo marstacimab v odmerkih, ki so jih določili med sodelovanjem v Študiji B7841005 (tj. 150 mg ali 300 mg subkutano enkrat na teden), še največ dodatnih 43 mesecev (povprečje 31 mesecev); dokazali so, da marstacimab ohranja dolgotrajno učinkovitost.

Opravili so opisne analize za oceno profilaktičnega zdravljenja z marstacimabom skozi čas. Povprečje na podlagi modela in drugi opisni povzetki ABR zdravljenih krvavitve so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3. ABR pri profilaktičnem zdravljenju z zdravilom Hymovizor skozi čas pri bolnikih, starih ≥ 12 let, brez zaviralcev faktorja VIII ali faktorja IX

Opazovani dogodek	Časovni interval med študijo OLE B7841007*			Skupno (n = 107)
	1. leto (n = 107)	2. leto (n = 103)	≥ 3. leto (n = 96)	
Zdravljene krvavitve				
Povprečna ABR (95 % IZ)	3,17 (2,32; 4,32)	2,53 (1,87; 3,43)	1,81 (1,31; 2,52)	2,95 (2,21; 3,94)
Mediana ABR (IQR)	1,00 (0,00; 5,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 2,66)	0,94 (0,35; 4,40)

*Bolniki, ki so prejeli marstacimab še največ dodatnih 43 mesecev (povprečje 31 mesecev) v Študiji B7841007.

1. leto: od 1. dne do 365. dne; 2. leto: od 366. dne do 730. dne; $\geq 3.$ leto: od 731. dne do datuma zaključka zbiranja podatkov po 43 mesecih

- Ocenjeno povprečje in intervali zaupanja (IZ) za ABR izhajajo iz negativnega binomskega regresijskega modela.
- Mediana in interkvartilni razpon (IQR – interquartile range) od 25. percentila do 75. percentila za ABR izhajata iz opisnega povzetka.
- ABR = letna stopnja krvavitve (annualised bleeding rate); IZ = interval zaupanja; IQR = interkvartilni razpon (interquartile range); n = število bolnikov, ki so prispevali podatke za analize v posameznem časovnem intervalu

Klinične študije pri odraslih bolnikih in mladostnikih s hemofilijo A z zaviralci FVIII ali hemofilijo B z zaviralci FIX

Bolniki (stari ≥ 12 let s telesno maso ≥ 35 kg) s hemofilijo A z zaviralci in hemofilijo B z zaviralci (Študija B7841005)

Ključna študija 3. faze je bila enosmerna, navzkrižna, odprta, multicentrična študija, ki je vključevala kohorto z zaviralci, v kateri je bilo 51 odraslih in mladostnikov moškega spola (starih ≥ 12 let in več s telesno maso ≥ 35 kg) s težko hemofilijo A z zaviralci FVIII ali težko hemofilijo B z zaviralci FIX, ki so predhodno prejeli zdravljenje po potrebi (n = 48) ali profilaktično zdravljenje (n = 3) z obvodnim zdravilom (rFVIIa ali aPCC). Vsi bolniki so imeli dokumentirano prisotnost zaviralcev v anamnezi. Bolnike, ki so se predhodno zdravili zaradi bolezni koronarnih arterij, venske ali arterijske tromboze ali ishemične bolezni, so se v danem trenutku zdravili zaradi teh bolezni ali so imeli te bolezni v anamnezi, so izključili iz študije.

Po 6-mesečni opazovalni fazi so bolniki prejeli začetni 300 mg polnilni odmerek marstacimaba, ki so mu sledili vzdrževalni odmerki 150 mg marstacimaba enkrat na teden v obdobju 12 mesecev. Po 6 mesecih so bolnikom s telesno maso ≥ 50 kg z 2 vmesnima krvavitvama ali več dovolili povečanje odmerka na 300 mg marstacimaba enkrat na teden. Vzdrževalni odmerek so povečali pri 4 (7,8 %) od 51 bolnikov, ki so prejeli marstacimab vsaj 6 mesecev.

Primarni cilj učinkovitosti v študiji je bil primerjati profilaktično zdravljenje z marstacimabom v fazi aktivnega zdravljenja in zdravljenje po potrebi z obvodnim zdravilom v opazovalni fazi, izmerjeno z ABR zdravljenih krvavitev. Drugi ključni cilji učinkovitosti v študiji so vključevali oceno profilaktičnega zdravljenja z marstacimabom v primerjavi z zdravljenjem po potrebi z obvodnim zdravilom, izmerjeno z incidenco spontanih krvavitev, krvavitev v sklepe, krvavitev v tarčne sklepe in vseh krvavitev, ter oceno z zdravjem povezane kakovosti bolnikovega življenja (HRQoL).

Povprečna starost 51 bolnikov, ki so se zdravili z marstacimabom (78,4 % s hemofilijo A, 21,6 % s hemofilijo B), je bila 27,7 leta (najm. 12, najv. 75); 25,5 % bolnikov je bilo starih od 12 do < 18 let, 74,5 % jih je bilo starih ≥ 18 let, 100 % je bilo moških. V tej kohorti z zaviralci je bilo 29,4 % bolnikov belcev, 54,9 % Azijcev, 15,7 % temnopoltih oziroma Afroameričanov, 2,0 % bolnikov pa se je opredelilo kot hispanskega porekla ali za Latinoameričane.

Od 51 bolnikov, ki so prejeli odmerek, jih je 48 predhodno prejelo zdravljenje po potrebi z obvodnim zdravilom, preden so prešli zdravljenje z marstacimabom. Podatki teh 48 bolnikov so bili uporabljeni za primarno analizo učinkovitosti. Za to populacijo je bil značilen fenotip hudih krvavitev. Pred prehodom na profilaktično zdravljenje z marstacimabom enkrat na teden je bila povprečna stopnja ABR za zdravljene krvavitve v opazovalni fazi 19,78. Od 48 bolnikov jih je imelo 70,8 % ob vstopu v študijo enega ali več tarčnih sklepov in 25 % jih je imelo 3 ali več tarčnih sklepov.

Preglednica 4 prikazuje rezultate učinkovitosti profilaktičnega zdravljenja z marstacimabom v primerjavi z zdravljenjem po potrebi z obvodnim zdravilom. Profilaktično zdravljenje z marstacimabom je pokazalo superiornost v primerjavi z zdravljenjem po potrebi z obvodnim zdravilom glede incidence zdravljenih krvavitev, spontanih krvavitev, krvavitev v sklepe, skupnih krvavitev in krvavitev v tarčne sklepe.

Preglednica 4. Primerjava ABR pri profilaktičnem zdravljenju z zdravilom Hymdavzi in zdravljenju po potrebi z obvodnim zdravilom pri bolnikih, starih ≥ 12 let, z zaviralci faktorja VIII ali faktorja IX

Opazovani dogodki po hierarhiji testiranja	Zdravljenje po potrebi z obvodnim zdravilom v 6-mesečni OP (n = 48)	Profilaktično zdravljenje z zdravilom Hympavzi v 12-mesečni ATP (n = 48)
Zdravljene krvavitve (primarne)		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	19,78 (16,12; 24,27)	1,39 (0,85; 2,29)
Razmerje v primerjavi z OD (95 % IZ)	0,070 (0,042; 0,118)	
Vrednost p	< 0,0001	
Udeleženci z 0 krvavitvami, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Spontane krvavitve, zdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	15,27 (12,07; 19,31)	0,87 (0,53; 1,43)
Razmerje v primerjavi z OD (95 % IZ)	0,057 (0,035; 0,092)	
Vrednost p	< 0,0001	
Krvavitve v sklepe, zdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	15,15 (11,87; 19,34)	1,10 (0,59; 2,04)
Razmerje v primerjavi z OD (95 % IZ)	0,072 (0,038; 0,138)	
Vrednost p	< 0,0001	
Vse krvavitve, zdravljene in nezdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	27,29 (22,54; 33,03)	4,36 (2,65; 7,18)
Razmerje v primerjavi z OD (95 % IZ)	0,160 (0,102; 0,249)	
Vrednost p	< 0,0001	
Krvavitve v tarčne sklepe, zdravljene		
ABR, na podlagi modela (95 % IZ)	6,30 (4,32; 9,20)	0,79 (0,36; 1,74)
Razmerje v primerjavi z OD (95 % IZ)	0,126 (0,062; 0,256)	
Vrednost p	0,0001	

- 2-stranska vrednost za ničelno hipotezo, da je razmerje = 0,5.
- Ocenjeno povprečje, razmerje in intervali zaupanja (IZ) za ABR izhajajo iz negativnega binomskega regresijskega modela.
- Opredelitve krvavitev so prilagojene glede na merila Mednarodnega združenja za trombozo in hemostazo (ISTH – International society on thrombosis and haemostasis).
- Zdravljene krvavitve = krvavitve, ki so jih zdravili z obvodnim zdravilom.
- Vse krvavitve = krvavitve, ki so jih zdravili z obvodnim zdravilom in brez njega.
- ABR = letna stopnja krvavitev (annualised bleeding rate); IZ = interval zaupanja; OD = po potrebi (on demand); OP = opazovalna faza (observational phase); ATP = faza aktivnega zdravljenja (active treatment phase)

Vmesna analiza Študije B7841007 (kohorta z zaviralci)

V OLE ključni študiji 3. faze je 47 bolnikov prejelo marstacimab v odmerkih, ki so jih določili med sodelovanjem v Študiji B7841005 (tj. 150 mg ali 300 mg subkutano enkrat na teden), še največ dodatnih 41 mesecev (povprečje 19 mesecev); dokazali so, da marstacimab ohranja dolgotrajno učinkovitost.

Opravili so opisne analize za oceno profilaktičnega zdravljenja z marstacimabom skozi čas. Povprečje na podlagi modela in drugi opisni povzetki ABR zdravljenih krvavitev so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5. ABR pri profilaktičnem zdravljenju z zdravilom Hymravzi skozi čas pri bolnikih, starih ≥ 12 let, z zaviralci faktorja VIII ali faktorja IX

Opazovani dogodek	Časovni interval med študijo OLE B7841007*			Skupno (n = 47)
	1. leto (n = 47)	2. leto (n = 32)	≥ 3. leto (n = 14)	
Zdravljene krvavitve				
Povprečna ABR (95 % IZ)	1,20 (0,72; 2,02)	1,16 (0,49; 2,76)	0,42 (0,16; 1,13)	1,19 (0,72; 1,95)
Mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,21)	0,00 (0,00; 0,94)	0,00 (0,00; 1,18)

*Bolniki, ki so prejeli marstacimab še največ dodatnih 41 mesecev (povprečje 19 mesecev) v študiji B7841007.

1. leto: od 1. dne do 365. dne; 2. leto: od 366. dne do 730. dne; $\geq 3.$ leto: od 731. dne do datuma zaključka zbiranja podatkov po 41 mesecih

- Ocenjeno povprečje in intervali zaupanja (IZ) za ABR izhajajo iz negativnega binomskega regresijskega modela.
- Mediana in interkvartilni razpon (IQR – interquartile range) od 25. percentila do 75. percentila za ABR izhajata iz opisnega povzetka.
- ABR = letna stopnja krvavitev (annualised bleeding rate); IZ = interval zaupanja; IQR = interkvartilni razpon (interquartile range); n = število bolnikov, ki so prispevali podatke za analize v posameznem časovnem intervalu

Imunogenost

Po najmanj 1 letu subkutanega odmerjanja marstacimaba enkrat na teden pri bolnikih s hemofilijo z zaviralci ali brez njih v združenih študijah B7841005/B7841007 so se pri 39 od 167 (23,4 %) bolnikov, ki so se zdravili z marstacimabom in pri katerih je bilo mogoče oceniti protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody), pojavila ADA. Incidenca je bila 25,2 % (34/135) pri odraslih, 15,6 % (5/32) pri mladostnikih, 23,5 % (12/51) pri bolnikih z zaviralci in 23,3 % (27/116) pri bolnikih brez zaviralcev. Pojav ADA je bil prehodni pri 67 % (26/39) in dolgotrajen pri 31 % (12/39) bolnikov, pozitivnih za ADA. Titri ADA so do konca študije izzveneli pri 38/39 (97 %) bolnikov. Nevtralizirajoča protitelesa (NAb – neutralising antibody) so se pojavila pri 8/167 bolnikov (4,8 %; 6/116 bolnikov brez zaviralcev in 2/51 bolnikov z zaviralci), ki so se v študiji zdravili z marstacimabom in jih je bilo mogoče oceniti glede ADA. Pojavi NAb so bili pri večini (87,5 %) bolnikov prehodni in na koncu študije noben bolnik ni bil pozitiven za NAb. Čeprav so pri bolnikih, pozitivnih za ADA, v primerjavi z bolniki, negativnimi za ADA, poročali o nekoliko nižjih povprečnih koncentracijah marstacimaba (približno od 10 % do 36 % nižjih), so se koncentracije med tema skupinama večinoma prekrivale in klinično pomembnega učinka ADA, vključno z Nab, na varnost ali učinkovitost marstacimaba med zdravljenjem, ki je trajalo 12 mesecev, niso ugotovili. Na splošno je bil varnostni profil marstacimaba podoben pri bolnikih z ADA (vključno z Nab) in bolnikih brez njih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Hymravzi za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju prirojene hemofilije A in prirojene hemofilije B.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko marstacimaba so določili z nerazdelčno analizo pri zdravih udeležencih ter bolnikih s hemofilijo A in B z zaviralci in brez njih z uporabo populacijske farmakokinetične analize zbirke podatkov, ki je obsegala 287 udeležencev (224 bolnikov s hemofilijo z zaviralci in brez njih in 63 zdravih udeležencev), ki so enkrat na teden prejeli subkutane (od 30 mg do 450 mg) ali intravenske (150 mg in 440 mg) odmerke marstacimaba.

Marstacimab je izkazal nelinearno farmakokinetiko, pri čemer se je sistemska izpostavljenost marstacimabu, izmerjena z AUC in C_{max} , povečevala bolj kot sorazmerno z odmerkom. To nelinearno farmakokinetično vedenje je posledica tarčno posredovanega odstranjevanja zdravila (TMDD – target-mediated drug disposition) in od koncentracije odvisnega nelinearnega izločanja marstacimaba, do katerega pride, ko se marstacimab veže na endotelijski TFPI.

Med udeleženci s hemofilijo z zaviralci in brez njih niso ugotovili klinično pomembnih razlik glede izpostavljenosti marstacimabu.

Povprečno razmerje kopičenja v stanju dinamičnega ravnovesja za marstacimab je bilo približno 4 do 5 glede na izpostavljenost prvemu odmerku po subkutanem odmerjanju 150 mg in 300 mg enkrat na teden. Pričakovati je, da bodo koncentracije marstacimaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v približno 60 dneh, tj. do 8. ali 9. subkutanega odmerka pri dajanju enkrat na teden. Populacijske ocene srednjih vrednosti $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ in $C_{avg,ss}$ pri subkutanem dajanju marstacimaba 150 mg enkrat na teden pri odraslih in mladostnikih so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6. Koncentracije marstacimaba v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hemofilijo A in B z zaviralci in brez njih po subkutanem dajanju 150 mg marstacimaba enkrat na teden (s polnilnim odmerkom 300 mg subkutano)

Parameter	Odrasli brez zaviralcev	Odrasli z zaviralci	Mladostniki brez zaviralcev	Mladostniki z zaviralci
$C_{min,ss}$ (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 %)

- Podatki so predstavljeni v obliki aritmetične sredine (% KV).
- $C_{min,ss}$ = najnižja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja; $C_{max,ss}$ = najvišja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja; $C_{avg,ss}$ = povprečna koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja

Absorpcija

Po večkratnem subkutanem dajanju marstacimaba bolnikom s hemofilijo je bil mediani T_{max} v razponu od 23 do 59 ur. Biološka uporabnost marstacimaba po subkutanem dajanju je bila po ocenah s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem približno 71 %. Klinično pomembnih razlik med biološko uporabnostjo marstacimaba med roko, stegnom in trebuhom niso opazili.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil volumen porazdelitve marstacimaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hemofilijo 6,0 l. Ta omejena ekstravaskularna porazdelitev kaže, da je marstacimab omejen na intravaskularni prostor.

Biotransformacija

Študije presnove marstacimaba niso bile izvedene. Podobno kot velja za druge terapevtske beljakovine z molekulskimi masami nad mejo glomerulne filtracije, je pričakovati, da bo marstacimab podvržen proteolitičnemu katabolizmu in z receptorji posredovanem izločanju. Poleg tega je na podlagi TMDD pričakovati, da se bo marstacimab izločil s tarčno posredovanim izločanjem v obliki nastalega kompleksa marstacimab/TFPI.

Izločanje

Študije izločanja marstacimaba niso bile izvedene. Glede na molekulsko maso je pričakovati, da se bo marstacimab katabolično razgradil, in ni pričakovati, da se bo izločil preko ledvic. Marstacimab se izloča z linearnimi in nelinearnimi mehanizmi. Po večkratnih subkutanih odmerkih in na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo linearno izločanje marstacimaba približno 0,017 l/h. Na

podlagi populacijske farmakokinetične analize je pričakovati, da se bo 90 % marstacimaba izločilo do konca obdobja približno 1 meseca po zadnjem odmerku (povprečni čas izločanja 50 % zdravila je približno 7–11 dni).

Posebne populacije

Telesna masa, starostna skupina, rasa in vrsta hemofilije

Čeprav je bila telesna masa pomembna sopspremenljivka za opis farmakokinetike marstacimaba, sprememba odmerjanja na podlagi telesne mase pri bolnikih s telesno maso ≥ 35 kg ni potrebna. Izpostavljenosti marstacimabu (geometrične srednje vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$) so bile od 2,6- do 3,2-krat večje pri mladostnikih v primerjavi z odraslimi bolniki s hemofilijo, vendar gre večino teh razlik v izpostavljenosti pripisati telesni masi. Te razlike v farmakokinetiki niso prinesle klinično pomembnih razlik v ravneh spodnjega farmakodinamičnega označevalca maksimalne koncentracije trombina, med obema skupinama.

Ugotovili so, da vpliv vrste hemofilije na farmakokinetiko marstacimaba v populaciji bolnikov ni klinično pomemben.

Rase (azijska rasa v primerjavi z neazijskimi rasami) niso opredelili kot sopspremenljivko, ki bi vplivala na farmakokinetiko marstacimaba po prilagoditvi glede na telesno maso. Linearni očistek marstacimaba, prilagojen glede na telesno maso, je bil pri azijskih udeležencih 26 % višji v primerjavi z neazijskimi udeleženci. Ta razlika ne velja za klinično pomembno. Ni zadostnih podatkov za oceno morebitnih razlik v izpostavljenosti marstacimabu pri drugih rasah ali etničnostih.

Klinične študije z marstacimabom niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, za ugotavljanje, ali obstajajo razlike v izpostavljenosti v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Okvara ledvic

Ledvični očistek ne velja za pomembnega pri izločanju mAb zaradi njihove velike velikosti in neučinkovite filtracije skozi glomerule. Kliničnih študij za oceno učinka okvare ledvic na farmakokinetiko marstacimaba niso izvedli.

Vsi bolniki s hemofilijo A in B v populacijski farmakokinetični analizi so imeli normalno ledvično funkcijo ($n = 198$; $\text{oGF} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali blago okvaro ledvic ($n = 25$; oGF od 60 do $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Blaga okvara ledvic ni vplivala na farmakokinetiko marstacimaba. Podatkov o uporabi marstacimaba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ni na voljo.

Marstacimab je monoklonsko protitelo in se izloča s katabolizmom in ne z izločanjem skozi ledvice, zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri bolnikih z okvaro ledvic spremeniti odmere.

Okvara jeter

Kliničnih študij za oceno učinka okvare jeter na farmakokinetiko marstacimaba niso izvedli, saj pri mAb na splošno ne velja za klinično pomembno.

Vsi bolniki s hemofilijo A in B v kliničnih študijah so imeli normalno delovanje jeter ($n = 204$; celokupni bilirubin in $\text{AST} \leq \text{ZMN}$) ali blago okvaro jeter ($n = 20$; celokupni bilirubin $> 1\times$ do $\leq 1,5\times \text{ZMN}$). Blaga okvara jeter ni vplivala na farmakokinetiko marstacimaba. Podatkov o uporabi marstacimaba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni na voljo.

Marstacimab je monoklonsko protitelo in se izloča s katabolizmom in ne z jetrno presnovo, zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri bolnikih z okvaro jeter spremeniti odmere.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vključno s farmakološkimi opazovanimi dogodki glede varnosti in lokalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so na mestih injiciranja po subkutanem injiciranju opazili reverzibilno infiltracijo

mešanih celic, krvavitev in nekrozo. Študij za oceno potenciala za kancerogenost, mutagenost ali učinkov na embriofetalni razvoj niso izvedli.

Zmanjšanje plodnosti

Marstacimab ni vplival na plodnost ali zgodnji embrionalni razvoj, kadar so ga dajali v obliki ponavljajočih odmerkov samcem podgan v odmerkih do 1000 mg/kg/odmerek in z mejo izpostavljenosti 212-kratnik izpostavljenosti AUC pri kliničnem odmerku 300 mg subkutano enkrat na teden.

Medsebojno delovanje zdravil

Sočasno uporabo marstacimaba (50 mg/kg) z rFVIIa pri hemostatsko normalnih podganah so podgane prenašale pri odmerku rFVIIa 0,8 mg/kg, pri večjem odmerku rFVIIa (3 mg/kg) pa je bila povezana z večjo incidenco in/ali resnostjo akutnih krvnih strdkov/embolije v pljučih in na mestu injiciranja. Sočasna uporaba marstacimaba (30 mg/kg) z aPCC (10–100 enot/kg/dan) pri hemostatsko normalnih podganah je povzročila večje povprečne koncentracije kompleksov trombin-antitrombin in povprečni volumen trombocitov v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili pri samostojni uporabi aPCC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
L-histidin
L-histidinijev klorid
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko vzamete iz hladilnika in ga hranite v originalni škatli za enkratno obdobje največ 7 dni pri sobni temperaturi (do 30 °C). Zdravila ne smete shraniti nazaj v hladilnik. Zdravilo je treba uporabiti pred koncem tega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi ali pa ga zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena škatla vsebuje 1 enoodmerno napolnjeno injekcijsko brizgo (steklo tipa I) z batno zaporko (klorobutilni elastomer) in vstavljeno iglo iz nerjavnega jekla velikosti 27 G, ½ palca, s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje.

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik, ter v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 4 (4 pakiranja po 1) enoodmerne napolnjene injekcijske peresnike.

Injekcijska brizga v injekcijskem peresniku je narejena iz stekla tipa I in ima batno zaporko (klorobutilni elastomer) in vstavljeno iglo iz nerjavnega jekla velikosti 27 G, ½ palca, s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Ne stresajte.

Za manj neprijetno injiciranje pustite zdravilo približno 15 do 30 minut v škatli, zaščiteni pred neposredno sončno svetlobo, da se ogreje na sobno temperaturo.

Raztopino pred uporabo vizualno preglejte. Zdravilo Hympavzi je bistra in brezbarvna do svetlo rumena raztopina. Zdravila ne uporabite, če je motno, temno rumeno ali vsebuje kosmiče ali delce.

Podrobnejša navodila za pripravo in dajanje zdravila so na voljo v navodilu za uporabo in 'navodilih za uporabo'.

Zdravilo Hympavzi ne vsebuje konzervansov, zato je treba neuporabljeni ostanek zdravila zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/24/1874/001

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/24/1874/002 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/24/1874/003 4 napolnjeni injekcijski peresniki

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. november 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila Hympavzi na trg v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike kartice za bolnika, vključno z načinom obveščanja in razdeljevanja.

- Kartica za bolnika je namenjena obveščanju bolnikov o varni uporabi marstacimaba in o pomembnih tveganjih, povezanih z marstacimabom. Kartico za bolnika mora bolnik pokazati zdravstvenim delavcem, da se seznani z njegovim zdravljenjem z marstacimabom in tveganjem za trombembolične dogodke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih bo zdravilo Hympavzi na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali, uporabljali ali nadzirali uporabo zdravila Hympavzi, prejeli kartico za bolnika oziroma imeli dostop do nje. Kartica za bolnika bo prevedena v lokalni jezik, kar bo zdravstvenim delavcem in bolnikom omogočilo razumevanje predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganj.

Kartica za bolnika:

- namenjena je obveščanju bolnikov o varni uporabi marstacimaba in o pomembnih tveganjih, povezanih z marstacimabom;
- bolnik mora kartico za bolnika pokazati zdravniku ali medicinski sestri ob vsakem pregledu ali obisku urgence zaradi zdravstvene oskrbe;
- namenjena je obveščanju zdravstvenih delavcev, da se bolnik zdravi z marstacimabom;
- bolnike opominja na tveganje za trombembolijo med zdravljenjem z marstacimabom;
- bolnika opominja, kdaj in kako naj poišče zdravniško pomoč zaradi kateregakoli simptoma, ki kaže na trombembolični dogodek;
- bolnike opominja, kdaj in kako poročati o pomembnih znakih in simptomih trombembolije;
- navaja kontaktne podatke zdravnika, ki je bolniku predpisal marstacimab, in kontaktne podatke za nujne primere.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
marstacimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 150 mg marstacimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinijev klorid, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za odpiranje dvignite tukaj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1874/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hympavzi 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje
marstacimab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (POSAMEZNO PAKIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
marstacimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 150 mg marstacimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinijev klorid, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik
1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za odpiranje dvignite tukaj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1874/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hympavzi 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
marstacimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 150 mg marstacimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinijev klorid, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 4 (4 pakiranja po 1) 1 ml napolnjeni injekcijski peresniki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo

Ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za odpiranje dvignite tukaj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1874/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Hympavzi 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
marstacimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje 150 mg marstacimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinijev klorid, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

1 ml

Sestavni del skupnega pakiranja; ni mogoče prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo

Ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za odpiranje dvignite tukaj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1874/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hympavzi 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje
marstacimab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi marstacimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali otroku v vaši oskrbi in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hympavzi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hympavzi
3. Kako uporabljati zdravilo Hympavzi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hympavzi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hympavzi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hympavzi vsebuje učinkovino marstacimab. Marstacimab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, zasnovano tako, da prepozna in se veže na specifično tarčo v telesu, imenovano zaviralec poti tkivnega faktorja (TFPI – tissue factor pathway inhibitor).

Zdravilo Hympavzi je zdravilo za preprečevanje ali zmanjševanje krvavitve pri bolnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg, ki imajo:

- hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII)
 - pri katerih se niso razvili zaviralci faktorja VIII in ki imajo težko stopnjo hemofilije (raven faktorja VIII v krvi nižja od 1 %), ali
 - pri katerih so se razvili zaviralci faktorja VIII
- hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX)
 - pri katerih se niso razvili zaviralci faktorja IX in ki imajo težko stopnjo hemofilije (raven faktorja IX v krvi nižja od 1 %), ali
 - pri katerih so se razvili zaviralci faktorja IX.

Hemofilija A je dedna motnja strjevanja krvi, ki jo povzroča pomanjkanje faktorja VIII. Hemofilija B je dedna motnja strjevanja krvi, ki jo povzroča pomanjkanje faktorja IX. Faktor VIII in faktor IX sta beljakovini, potrebni za strjevanje krvi in zaustavitev morebitne krvavitve. Pri nekaterih bolnikih s hemofilijo se lahko pojavijo zaviralci faktorja VIII ali faktorja IX (protitelesa v krvi, ki delujejo proti zdravilom z nadomestnim faktorjem VIII ali faktorjem IX in jim preprečujejo pravilno delovanje).

Učinkovina v zdravilu Hympavzi, marstacimab, prepozna in se veže na TFPI, beljakovino, ki preprečuje čezmerno strjevanje krvi. Z vezavo na TFPI marstacimab zmanjša učinkovitost delovanja te

beljakovine, kar spodbudi nastajanje trombina (beljakovine, ki ima ključno vlogo pri strjevanju krvi ob telesni poškodbi). To pomaga povečati strjevanje in zaustaviti krvavitve pri bolnikih s hemofilijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hympavzi

Ne uporabljajte zdravila Hympavzi

- če ste alergični na marstacimab ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali ste alergični, se pred uporabo zdravila Hympavzi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hympavzi se posvetujte z zdravnikom.

Zelo pomembno je, da se pred začetkom uporabe zdravila Hympavzi posvetujete z zdravnikom o uporabi drugih zdravil s faktorjem VIII in faktorjem IX ali "obvodnih zdravil" (zdravila, ki pomagajo pri strjevanju krvi, vendar delujejo na drugačen način kot zdravilo Hympavzi), ki jih boste morda dobili med uporabo zdravila Hympavzi. **To morate storiti zato, ker bo treba zdravljenje z zdravili s faktorjem VIII in faktorjem IX ali obvodnimi zdravili med prejemanjem zdravila Hympavzi morda spremeniti.** Primeri obvodnih zdravil vključujejo aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (aPCC – activated prothrombin complex concentrate) in rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa). Za zdravljenje epizod vmesne krvavitve med uporabo zdravila Hympavzi boste morda potrebovali druga zdravila s faktorjem VIII ali faktorjem IX ali obvodna zdravila. Skrbno upoštevajte navodila zdravnika o tem, kdaj in kako uporabljati ta zdravila, medtem ko uporabljate zdravilo Hympavzi.

Krvni strdki (trombembolični dogodki)

Zdravilo Hympavzi povzroči, da se kri lažje strjuje, in lahko povzroči krvne strdke v krvnih žilah (t. i. trombembolični dogodki). Krvni strdki so lahko življenjsko ogrožajoči. Obvestite zdravnika, če ste v preteklosti imeli krvne strdke ali če imate stanje, pri katerem obstaja povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov. To vključuje naslednje:

- bolezen koronarnih arterij (srčna bolezen, ki jo povzroča zožitev ali zapora krvnih žil, ki oskrbujejo srčno mišico) v anamnezi
- ishemična bolezen (zmanjšan pretok krvi zaradi zoženih ali zamašenih krvnih žil) v anamnezi
- krvni strdki v venah ali arterijah v anamnezi
- genetsko stanje, ki povečuje tveganje za strjevanje krvi (kot je faktor V Leiden)
- priklenjenost na posteljo, imobiliziranost ali dolgotrajna nezmožnost stanja na nogah
- debelost (prekomerna telesna masa)
- kajenje
- trenutne resne okužbe
- trenutna sepsa (zastrupitev krvi)
- trenutna travmatska poškodba ali zmečkanina
- trenutno rakavo obolenje
- če bodo pri vas opravili kirurški poseg

Prenehajte uporabljati zdravilo Hympavzi in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če opazite kakršnekoli simptome morebitnega krvnega strdka, vključno z naslednjimi neželenimi učinki:

- | | |
|--|-------------------------------|
| • otekanje ali bolečina v rokah ali nogah | • občutek omedlevice |
| • rdečina ali obarvanje v rokah ali nogah | • glavobol |
| • težko dihanje | • otrplost obraza |
| • bolečina v prsnem košu ali zgornjem delu hrbta | • bolečina ali otekanje očesa |
| • hiter srčni utrip | • težave z vidom |
| • izkašljevanje krvi | |

Alergijske reakcije

Pri ljudeh, ki so uporabljali zdravilo Hympavzi, so opazili simptome alergijske reakcije. Če se vam pojavijo kakršnikoli simptomi morebitne hude alergijske reakcije, vključno z naslednjimi, prenehajte uporabljati zdravilo Hympavzi in takoj poiščite zdravniško pomoč:

- izpuščaj, koprivnica, srbenje po vsem telesu
- oteženo dihanje ali težave pri požiranju
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla
- omotica

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravila Hympavzi se ne sme uporabljati pri otrocih, starih manj kot 1 leto, in ni priporočljivo za posameznike, mlajše od 12 let. Varnost in koristi tega zdravila v tej populaciji še niso znane.

Druga zdravila in zdravilo Hympavzi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Hympavzi in še vsaj 1 mesec po zadnjem injiciranju uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik bo pretehtal korist vaše uporabe zdravila Hympavzi in tveganje za vašega nerojenega otroka.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, ali morate prenehati dojit ali prenehati uporabljati zdravilo Hympavzi. Zdravnik bo pretehtal koristi uporabe zdravila Hympavzi in koristi dojenja za vašega dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hympavzi nima vpliva ali ima omejen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Hympavzi vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,2 mg polisorbata 80 na 1 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršnokoli poznano alergijo.

Zdravilo Hympavzi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Hympavzi

Zdravljenje se bo začelo pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za oskrbo bolnikov s hemofilijo. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo ob prehodu z zdravil s faktorjem ali brez faktorjev ali obvodnih zdravil na zdravilo Hympavzi dal navodila za prenehanje trenutnega zdravljenja. Če niste prepričani, kaj storiti, se obrnite na svojega zdravnika.

Če ste hudo bolni ali ste naročeni na večji kirurški poseg, obvestite zdravnika, da uporabljate zdravilo Hympavzi.

Vodenje evidence

Ob vsaki uporabi zdravila Hympavzi zabeležite ime in številko serije zdravila.

Kako dajemo zdravilo Hympavzi

- Zdravilo Hympavzi dajemo kot podkožno injekcijo (subkutana injekcija). Ne injicirajte ga v veno ali mišico.
- Za manj neprijetno injiciranje lahko zdravilo Hympavzi pred uporabo približno 15 do 30 minut pustite v škatli na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe. Zdravila Hympavzi ne smete segrevati na noben drug način. Ne segrevajte ga na primer v vroči vodi ali mikrovalovni pečici.

Preden prvič uporabite injekcijsko brizgo, mora zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam in/ali vašemu skrbniku pokazati, kako injicirati zdravilo Hympavzi. **Če si zdravilo Hympavzi injicirate sami ali če vam ga injicira skrbnik, morate vi ali skrbnik pozorno prebrati in upoštevati podrobna navodila za uporabo na zadnji strani tega navodila.**

Kam injicirati zdravilo Hympavzi

- Zdravnik ali medicinska sestra bosta vam in/ali vašemu skrbniku pokazala, v katere predele telesa je treba injicirati zdravilo Hympavzi. Najboljše mesto za dajanje zdravila Hympavzi je predel trebuha ali stegna. Injekcije v nadlaket smejo dajati samo skrbnik, zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ob vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja na telesu.
- Če je za dajanje celotnega odmerka potrebna več kot 1 injekcija, morate vsako injekcijo dati v drugo mesto injiciranja.
- Če uporabljate druga zdravila, ki jih je treba injicirati pod kožo, morate te injekcije dati v druga mesta injiciranja.

Koliko zdravila Hympavzi morate uporabiti

Zdravljenje se bo začelo s polnilnim odmerkom, ki mu bo nato sledil vzdrževalni odmerek, ki ga boste dajali enkrat na teden:

- polnilni odmerek (večji začetni odmerek za hitro povišanje ravni v telesu): priporočeni odmerek je 300 mg;
- vzdrževalni odmerek: priporočeni odmerek je 150 mg.

To zdravilo morate uporabljati enkrat na teden (kadarkoli v dnevu), vsak teden na isti dan.

Zabeležiti si morate, kateri dan v tednu uporabljate zdravilo Hympavzi, da si boste lažje zapomnili, da morate to zdravilo injicirati enkrat na teden.

Glede na odziv na zdravilo Hympavzi lahko zdravnik po potrebi spremeni vzdrževalni odmerek na največ 300 mg enkrat na teden.

Uporaba pri mladostnikih

Zdravilo Hympavzi lahko uporabljamo pri mladostnikih, starih 12 let in več. Mladostnik si zdravilo lahko injicira sam, če se s tem strinja njegov zdravnik ali medicinska sestra in starši ali skrbniki ter je za to usposobljen.

Če ste uporabili več zdravila Hympavzi, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Hympavzi, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika. Pri vas lahko obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, kot so krvni strdki, in potrebujete zdravniško pomoč. Pri uporabi zdravila Hympavzi natančno upoštevajte navodila zdravnika; če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hympavzi

- Če pozabite uporabiti načrtovani odmerek, pozabljeni odmerek injicirajte čim prej pred dnevom naslednjega predvidenega odmerka. Nato nadaljujte z injiciranjem zdravila po razporedu. Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.
- Če pozabite 2 predvidena odmerka zaporedoma (tj. če je od zadnje injekcije minilo več kot 13 dni), se čim prej obrnite na zdravnika, da se dogovorita, kaj storiti.
- Če niste prepričani, kaj storiti, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hympavzi

Ne prenehajte uporabljati zdravila Hympavzi brez, da bi se predtem posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Hympavzi, morda ne boste več zaščiteni pred krvavitvijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo Hympavzi lahko povzroči izpuščaj (ki so ga opazili pri največ 1 od 10 bolnikov), ki je lahko hud. Če imate hud izpuščaj, se nemudoma obrnite na zdravnika; nekateri izpuščaji so lahko resni. Zdravila Hympavzi ne uporabljajte ponovno, dokler se z zdravnikom ne pogovorite o izpuščaju.

Zdravilo Hympavzi lahko povzroči krvne strdke (trombembolijo) (kar so opazili pri največ 1 od 100 bolnikov). Če opazite kakršnekoli znake ali simptome morebitnega krvnega strdka, prenehajte uporabljati zdravilo Hympavzi in se nemudoma obrnite na zdravnika. Za seznam morebitnih simptomov krvnega strdka (trombembolični dogodek) glejte poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hympavzi".

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcija na predelu injiciranja (vključno s srbenjem, otekanjem, rdečino, bolečino, modricami, krvavitvijo, zatrdlino)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- visok krvni tlak
- srbenje (pruritus)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hympavzi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na napolnjeni injekcijski brizgi in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Hymfavzi lahko vzamete iz hladilnika in ga hranite v originalni škatli za največ 7 dni pri sobni temperaturi (do 30 °C). Zdravila Hymfavzi po shranjevanju pri sobni temperaturi ne vrnite v hladilnik. Če je bilo zdravilo Hymfavzi na sobni temperaturi več kot 7 dni, ga zavrzite, tudi če vsebuje še neuporabljeno zdravilo.

Ne stresajte.

Zdravilo Hymfavzi pred uporabo vzemite iz hladilnika. Za manj neprijetno injiciranje lahko zdravilo Hymfavzi pred uporabo približno 15 do 30 minut pustite v škatli na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe.

Pred uporabo preglejte zdravilo glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Zdravila ne uporabite, če opazite, da je motno, temno rumeno ali vsebuje kosmiče ali delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hymfavzi

- Učinkovina je marstacimab.
- Druge sestavine zdravila so dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinijev klorid, polisorbit 80 (E433), saharoza, voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Hymfavzi vsebuje polisorbit 80" in "Zdravilo Hymfavzi vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hymfavzi in vsebina pakiranja

Zdravilo Hymfavzi je bistra in brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

Eno pakiranje zdravila Hymfavzi vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ta 'Navodila za uporabo' vsebujejo informacije o injiciranju zdravila Hympavzi.

Ta 'Navodila za uporabo' skrbno preberite pred uporabo zdravila Hympavzi napolnjena injekcijska brizga in ob vsaki novi izdaji zdravila, saj se lahko pojavijo nove informacije.

Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt morajo vam ali vašemu skrbniku pokazati, kako pravilno pripraviti in injicirati odmerek zdravila Hympavzi, preden ga prvič uporabite.

Zdravila Hympavzi si ne injicirajte sami oziroma naj vam ga ne injicira nekdo drug, če vam niso pokazali, kako ga je treba injicirati.

Pomembne informacije

- Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Hympavzi je enoodmerna napolnjena injekcijska brizga (ki jo v teh 'Navodilih za uporabo' imenujemo "injekcijska brizga"). Zdravilo Hympavzi napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg zdravila Hympavzi za podkožno (subkutano) injiciranje.
- Zdravila Hympavzi **ne** injicirajte v veno ali mišico.
- Zdravila Hympavzi **ne** stresajte.
- Da si boste zapomnili, kdaj morate injicirati zdravilo Hympavzi, si to lahko vnaprej označite na koledarju. Če imate kakršnakoli vprašanja o pravilnem injiciranju zdravila Hympavzi, obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Shranjevanje zdravila Hympavzi

- Neuporabljenemu zdravilu Hympavzi shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Zdravila Hympavzi ne zamrzujte. Zdravilo Hympavzi shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno svetlobo.
- Po potrebi lahko zdravilo Hympavzi shranjujete v originalni škatli pri sobni temperaturi do 30 °C največ 7 dni. Zdravila Hympavzi **ne** uporabite, če je bilo zunaj hladilnika več kot 7 dni. Če je bilo zdravilo Hympavzi shranjeno pri sobni temperaturi več kot 7 dni, ga zavrzite.
- Zdravila **ne** uporabljajte po izteku roka uporabnosti, natisnjenem na injekcijski brizgi zdravila Hympavzi.
- **Zdravilo Hympavzi in vsa druga zdravila shranjujte zunaj dosega otrok.**

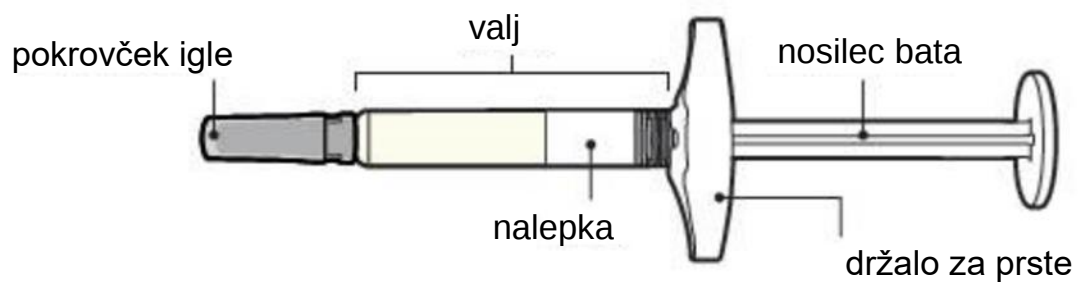
Potrebščine, ki jih potrebujete za injiciranje zdravila Hympavzi

Na čisti, ravni površini zberite naslednje potrebščine:

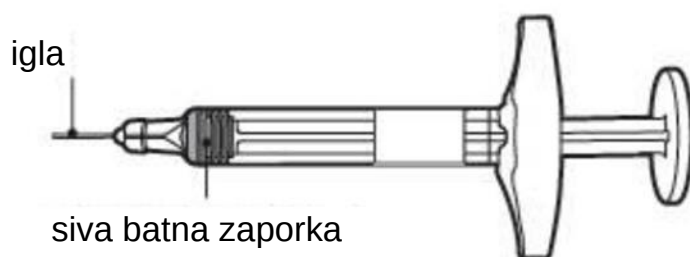
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Hympavzi,
- 1 alkoholni zloženec (ni priložen),
- 1 kosem vate ali blazinico iz gaze (nista priložena),
- 1 vsebnik za ostre odpadke za odlaganje injekcijskih brizg (ni priložen).

Napolnjeno brizgo z zdravilom Hympavzi vedno držite za valj, da je ne poškodujete.

Zdravilo Hympavzi napolnjena injekcijska brizga PRED uporabo:



Zdravilo Hymoviz napolnjena injekcijska brizga PO uporabi:



Koraki priprave

1. korak – Priprava

- Injekcijsko brizgo **vzemite** iz škatle in je ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
- **Prepričajte se**, da je na škatli in nalepki na injekcijski brizgi navedeno ime Hympavzi.
- **Injekcijsko brizgo preglejte** glede vidnih poškodb, kot so razpoke ali puščanje.
- **Umijte in osušite** si roke.
- **Ne odstranjujte pokrovčka igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje.**
- Injekcijsko brizgo **zavržite**, če je poškodovana ali če vam je injekcijska brizga ali škatla z injekcijsko brizgo padla na tla.
- Injekcijske brizge **ne** uporabite, če:
 - ste jo shranjevali na neposredni sončni svetlobi. Izpostavljenost sobni svetlobi med pripravo odmerka in injiciranjem je sprejemljiva;
 - ste jo zamrznili ali odtalili ali je bila zunaj hladilnika več kot 7 dni.
- Injekcijske brizge **ne** stresajte. S stresanjem lahko poškodujete zdravilo Hympavzi.

Opomba: Za manj neprijetno injiciranje lahko zdravilo Hympavzi pred uporabo približno 15 do 30 minut pustite v škatli na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe.

Za segrevanje injekcijske brizge **ne** uporabljajte nobene druge metode, na primer segrevanja injekcijske brizge v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.

2. korak – Preverite datum (EXP)



- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti (EXP), ki je natisnjen na nalepki na injekcijski brizgi.
- Zdravila **ne** uporabite, če je datum izteka roka uporabnosti pretekel.

3. korak – Preglejte zdravilo

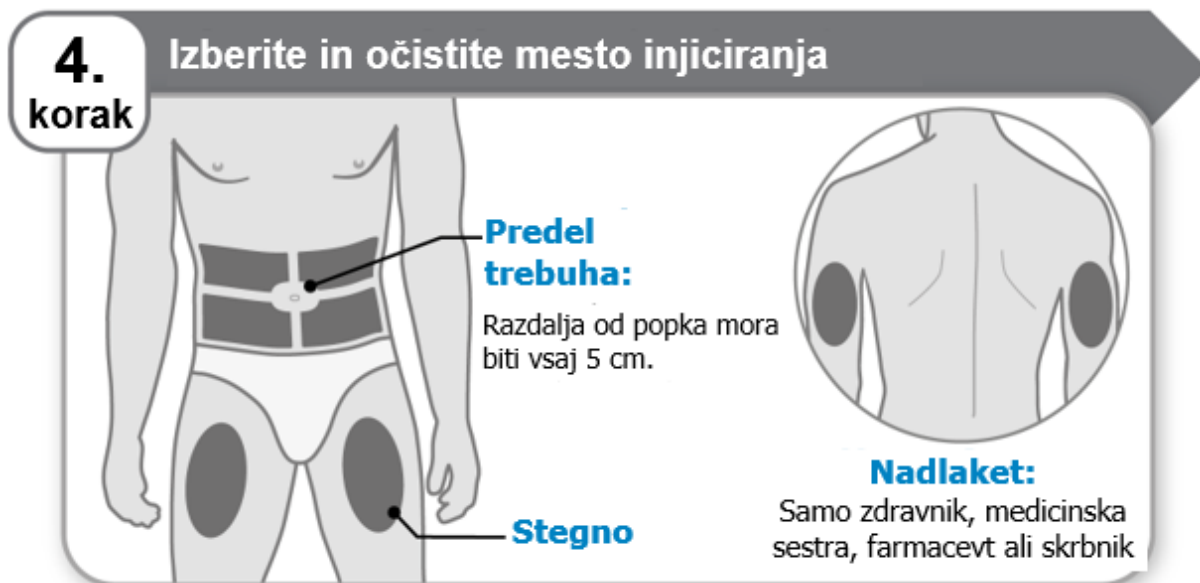


- Injekcijsko brizgo **nežno** nagnite naprej in nazaj.
- Skrbno **preglejte** zdravilo v injekcijski brizgi.
 - Zdravilo mora biti bistro in brezbarvno do svetlo rumeno.
 - Injekcijske brizge **ne** uporabite, če je zdravilo motno, temno rumeno ali vsebuje kosmiče ali delce.

Opomba: Prisotnost zračnih mehurčkov je normalna.

Če imate vprašanja o zdravilu, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

4. korak – Izberite in očistite mesto injiciranja



- **Izberite** mesto injiciranja na predelu trebuha ali stegna, razen če vam je zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt predlagal drugo mesto. V nadlaket vam lahko zdravilo Hympavzi injicirajo samo zdravnik, medicinska sestra, farmacevt ali skrbnik. Razdalja od popka mora biti vsaj 5 cm.
- Ob vsaki injekciji zdravila Hympavzi **zamenjajte** mesto injiciranja. Uporabite lahko isti predel telesa, vendar drugo mesto injiciranja v tem predelu.
- Mesto injiciranja **očistite** z milom in vodo ali alkoholnim zložencem, če vam je tako lažje.
- **Počakajte**, da se mesto posuši. Mesta injiciranja se po čiščenju **ne** dotikajte, ne sušite ga s sušilnikom in ne pihajte vanj.
- Zdravila Hympavzi **ne** injicirajte v kostne predele ali predele s podpluto, pordelo, občutljivo ali zatrdelo kožo. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
- Zdravila Hympavzi **ne** injicirajte v veno ali mišico.
- Zdravila Hympavzi **ne** injicirajte skozi oblačila.

5. korak – Odstranite pokrovček



- **Primate** injekcijsko brizgo za valj.
- Previdno **povlecite** pokrovček igle naravnost dol.
- Pokrovček igle takoj **odložite** v vsebnik za ostre odpadke. Ne boste ga več potrebovali.
- Igle se **ne** dotikajte in pazite, da se z njo ne dotikate površin.

Opomba: Nekaj kapljic zdravila na konici igle je normalen pojav.

Pozor: Z injekcijsko brizgo ravnajte previdno, da se z njo nenamerno ne poškodujete.

Koraki injiciranja

6. korak – Vstavite iglo



- **Stisnite** kožo med palcem in drugimi prsti, da ustvarite čvrsto površino.
- Iglo do konca **vstavite** v kožo pod kotom 45° , kot prikazuje slika.

Kožo držite stisnjeno ves čas injiciranja.

Pozor: Če si premislite glede mesta injiciranja, ko ste iglo že vstavili v kožo, boste morali injekcijsko brizgo zavreči in vzeti novo injekcijsko brizgo z zdravilom Hymfavzi.

7. korak – Injicirajte zdravilo



- Nosilec bata počasi in s stalnim pritiskom **potisnite** do konca, dokler valj ni prazen.

Opomba: Priporočljivo je, da potem ko ste nosilec bata potisnili do konca, počasi štejete do 5, preden iglo odstranite iz kože.

8. korak – Odstranite iglo



- Iglo **izvlecite** iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili.

Opomba: Če na koži opazite kapljico zdravila, pri naslednji injekciji počakajte še malo dlje, preden odstranite iglo.

9. korak – Preglejte brizgo



- **Preglejte** injekcijsko brizgo in se prepričajte, da je siva batna zaporka v prikazanem položaju.

Če siva batna zaporka ni v prikazanem položaju, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Za pomoč se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Igle nikoli ne vstavljajte ponovno.

Ne injicirajte še enega odmerka.

10. korak – Oskrba po injiciranju



- Če opazite kapljico krvi, nekaj sekund nežno **pritiskajte** na mesto injiciranja s čistim kosmom vate ali blazinico iz gaze.
- Predela **ne** drgnite.

Opomba: Če se krvavitev ne ustavi, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

11. korak – Odstranjevanje



- Uporabljeno injekcijsko brizgo **odložite** v vsebnik za ostre odpadke, kot vam je to naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt in v skladu z lokalno zakonodajo o zdravju in varnosti.

Na iglo nikoli ponovno ne nameščajte pokrovčka.

- Injekcijskih brizg **ne** odlagajte med gospodinjske odpadke.

Navodilo za uporabo

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku marstacimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali otroku v vaši oskrbi in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hympavzi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hympavzi
3. Kako uporabljati zdravilo Hympavzi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hympavzi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hympavzi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hympavzi vsebuje učinkovino marstacimab. Marstacimab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, zasnovano tako, da prepozna in se veže na specifično tarčo v telesu, imenovano zaviralec poti tkivnega faktorja (TFPI – tissue factor pathway inhibitor).

Zdravilo Hympavzi je zdravilo za preprečevanje ali zmanjševanje krvavitve pri bolnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg, ki imajo:

- hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII)
 - pri katerih se niso razvili zaviralci faktorja VIII in ki imajo težko stopnjo hemofilije (raven faktorja VIII v krvi nižja od 1 %), ali
 - pri katerih so se razvili zaviralci faktorja VIII
- hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX)
 - pri katerih se niso razvili zaviralci faktorja IX in ki imajo težko stopnjo hemofilije (raven faktorja IX v krvi nižja od 1 %), ali
 - pri katerih so se razvili zaviralci faktorja IX.

Hemofilija A je dedna motnja strjevanja krvi, ki jo povzroča pomanjkanje faktorja VIII. Hemofilija B je dedna motnja strjevanja krvi, ki jo povzroča pomanjkanje faktorja IX. Faktor VIII in faktor IX sta beljakovini, potrebni za strjevanje krvi in zaustavitev morebitne krvavitve. Pri nekaterih bolnikih s hemofilijo se lahko pojavijo zaviralci faktorja VIII ali faktorja IX (protitelesa v krvi, ki delujejo proti zdravilom z nadomestnim faktorjem VIII ali faktorjem IX in jim preprečujejo pravilno delovanje).

Učinkovina v zdravilu Hympavzi, marstacimab, prepozna in se veže na TFPI, beljakovino, ki preprečuje čezmerno strjevanje krvi. Z vezavo na TFPI marstacimab zmanjša učinkovitost delovanja te

beljakovine, kar spodbudi nastajanje trombina (beljakovine, ki ima ključno vlogo pri strjevanju krvi ob telesni poškodbi). To pomaga povečati strjevanje in zaustaviti krvavitve pri bolnikih s hemofilijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hympavzi

Ne uporabljajte zdravila Hympavzi

- če ste alergični na marstacimab ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali ste alergični, se pred uporabo zdravila Hympavzi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hympavzi se posvetujte z zdravnikom.

Zelo pomembno je, da se pred začetkom uporabe zdravila Hympavzi posvetujete z zdravnikom o uporabi drugih zdravil s faktorjem VIII in faktorjem IX ali "obvodnih zdravil" (zdravila, ki pomagajo pri strjevanju krvi, vendar delujejo na drugačen način kot zdravilo Hympavzi), ki jih boste morda dobili med uporabo zdravila Hympavzi. **To morate storiti zato, ker bo treba zdravljenje z zdravili s faktorjem VIII in faktorjem IX ali obvodnimi zdravili med prejemanjem zdravila Hympavzi morda spremeniti.** Primeri obvodnih zdravil vključujejo aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (aPCC – activated prothrombin complex concentrate) in rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa). Za zdravljenje epizod vmesne krvavitve med uporabo zdravila Hympavzi boste morda potrebovali druga zdravila s faktorjem VIII ali faktorjem IX ali obvodna zdravila. Skrbno upoštevajte navodila zdravnika o tem, kdaj in kako uporabljati ta zdravila, medtem ko uporabljate zdravilo Hympavzi.

Krvni strdki (trombembolični dogodki)

Zdravilo Hympavzi povzroči, da se kri lažje strjuje, in lahko povzroči krvne strdke v krvnih žilah (t. i. trombembolični dogodki). Krvni strdki so lahko življenjsko ogrožajoči. Obvestite zdravnika, če ste v preteklosti imeli krvne strdke ali če imate stanje, pri katerem obstaja povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov. To vključuje naslednje:

- bolezen koronarnih arterij (srčna bolezen, ki jo povzroča zožitev ali zapora krvnih žil, ki oskrbujejo srčno mišico) v anamnezi
- ishemična bolezen (zmanjšan pretok krvi zaradi zoženih ali zamašenih krvnih žil) v anamnezi
- krvni strdki v venah ali arterijah v anamnezi
- genetsko stanje, ki povečuje tveganje za strjevanje krvi (kot je faktor V Leiden)
- priklenjenost na posteljo, imobiliziranost ali dolgotrajna nezmožnost stanja na nogah
- debelost (prekomerna telesna masa)
- kajenje
- trenutne resne okužbe
- trenutna sepsa (zastrupitev krvi)
- trenutna travmatska poškodba ali zmečkanina
- trenutno rakavo obolenje
- če bodo pri vas opravili kirurški poseg

Prenehajte uporabljati zdravilo Hympavzi in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če opazite kakršnekoli simptome morebitnega krvnega strdka, vključno z naslednjimi neželenimi učinki:

- | | |
|--|-------------------------------|
| • otekanje ali bolečina v rokah ali nogah | • občutek omedlevice |
| • rdečina ali obarvanje v rokah ali nogah | • glavobol |
| • težko dihanje | • otrplost obraza |
| • bolečina v prsnem košu ali zgornjem delu hrbta | • bolečina ali otekanje očesa |
| • hiter srčni utrip | • težave z vidom |
| • izkašljevanje krvi | |

Alergijske reakcije

Pri ljudeh, ki so uporabljali zdravilo Hympavzi, so opazili simptome alergijske reakcije. Če se vam pojavijo kakršnikoli simptomi morebitne hude alergijske reakcije, vključno z naslednjimi, prenehajte uporabljati zdravilo Hympavzi in takoj poišcite zdravniško pomoč:

- izpuščaj, koprivnica, srbenje po vsem telesu
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla
- oteženo dihanje ali težave pri požiranju
- omotica

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravila Hympavzi se ne sme uporabljati pri otrocih, starih manj kot 1 leto, in ni priporočljivo za posameznike, mlajše od 12 let. Varnost in koristi tega zdravila v tej populaciji še niso znane.

Druga zdravila in zdravilo Hympavzi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Hympavzi in še vsaj 1 mesec po zadnjem injiciranju uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik bo pretehtal korist vaše uporabe zdravila Hympavzi in tveganje za vašega nerojenega otroka.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, ali morate prenehati dojit ali prenehati uporabljati zdravilo Hympavzi. Zdravnik bo pretehtal koristi uporabe zdravila Hympavzi in koristi dojenja za vašega dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hympavzi nima vpliva ali ima omejen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Hympavzi vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,2 mg polisorbata 80 na 1 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršnokoli poznano alergijo.

Zdravilo Hympavzi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Hympavzi

Zdravljenje se bo začelo pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za oskrbo bolnikov s hemofilijo. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo ob prehodu z zdravil s faktorjem ali brez faktorjev ali obvodnih zdravil na zdravilo Hympavzi dal navodila za prenehanje trenutnega zdravljenja. Če niste prepričani, kaj storiti, se obrnite na svojega zdravnika.

Če ste hudo bolni ali ste naročeni na večji kirurški poseg, obvestite zdravnika, da uporabljate zdravilo Hympavzi.

Vodenje evidence

Ob vsaki uporabi zdravila Hympavzi zabeležite ime in številko serije zdravila.

Kako dajemo zdravilo Hympavzi

- Zdravilo Hympavzi dajemo kot podkožno injekcijo (subkutana injekcija). Ne injicirajte ga v veno ali mišico.
- Za manj neprijetno injiciranje lahko zdravilo Hympavzi pred uporabo približno 15 do 30 minut pustite v škatli na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe. Zdravila Hympavzi ne smete segrevati na noben drug način. Ne segrevajte ga na primer v vroči vodi ali mikrovalovni pečici.

Preden prvič uporabite injekcijski peresnik, mora zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam in/ali vašemu skrbniku pokazati, kako injicirati zdravilo Hympavzi. **Če si zdravilo Hympavzi injicirate sami ali če vam ga injicira skrbnik, morate vi ali skrbnik pozorno prebrati in upoštevati podrobna navodila za uporabo na zadnji strani tega navodila.**

Kam injicirati zdravilo Hympavzi

- Zdravnik ali medicinska sestra bosta vam in/ali vašemu skrbniku pokazala, v katere predele telesa je treba injicirati zdravilo Hympavzi. Najboljše mesto za dajanje zdravila Hympavzi je predel trebuha ali stegna. Injekcije v zadnjico smejo dajati samo skrbnik, zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ob vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja na telesu.
- Če je za dajanje celotnega odmerka potrebna več kot 1 injekcija, morate vsako injekcijo dati v drugo mesto injiciranja.
- Če uporabljate druga zdravila, ki jih je treba injicirati pod kožo, morate te injekcije dati v druga mesta injiciranja.

Koliko zdravila Hympavzi morate uporabiti

Zdravljenje se bo začelo s polnilnim odmerkom, ki mu bo nato sledil vzdrževalni odmerek, ki ga boste dajali enkrat na teden:

- polnilni odmerek (večji začetni odmerek za hitro povišanje ravni v telesu): priporočeni odmerek je 300 mg;
- vzdrževalni odmerek: priporočeni odmerek je 150 mg.

To zdravilo morate uporabljati enkrat na teden (kadarkoli v dnevu), vsak teden na isti dan.

Zabeležiti si morate, kateri dan v tednu uporabljate zdravilo Hympavzi, da si boste lažje zapomnili, da morate to zdravilo injicirati enkrat na teden.

Glede na odziv na zdravilo Hympavzi lahko zdravnik po potrebi spremeni vzdrževalni odmerek na največ 300 mg enkrat na teden.

Uporaba pri mladostnikih

Zdravilo Hympavzi lahko uporabljamo pri mladostnikih, starih 12 let in več. Mladostnik si zdravilo lahko injicira sam, če se s tem strinja njegov zdravnik ali medicinska sestra in starši ali skrbniki ter je za to usposobljen.

Če ste uporabili več zdravila Hympavzi, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Hympavzi, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika. Pri vas lahko obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, kot so krvni strdki, in potrebujete zdravniško pomoč. Pri uporabi zdravila Hympavzi natančno upoštevajte navodila zdravnika; če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hympavzi

- Če pozabite uporabiti načrtovani odmerek, pozabljeni odmerek injicirajte čim prej pred dnevom naslednjega predvidenega odmerka. Nato nadaljujte z injiciranjem zdravila po razporedu. Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.
- Če pozabite 2 predvidena odmerka zaporedoma (tj. če je od zadnje injekcije minilo več kot 13 dni), se čim prej obrnite na zdravnika, da se dogovorita, kaj storiti.
- Če niste prepričani, kaj storiti, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hympavzi

Ne prenehajte uporabljati zdravila Hympavzi brez, da bi se predtem posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Hympavzi, morda ne boste več zaščiteni pred krvavitvijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo Hympavzi lahko povzroči izpuščaj (ki so ga opazili pri največ 1 od 10 bolnikov), ki je lahko hud. Če imate hud izpuščaj, se nemudoma obrnite na zdravnika; nekateri izpuščaji so lahko resni. Zdravila Hympavzi ne uporabljajte ponovno, dokler se z zdravnikom ne pogovorite o izpuščaju.

Zdravilo Hympavzi lahko povzroči krvne strdke (trombembolijo) (kar so opazili pri največ 1 od 100 bolnikov). Če opazite kakršnekoli znake ali simptome morebitnega krvnega strdka, prenehajte uporabljati zdravilo Hympavzi in se nemudoma obrnite na zdravnika. Za seznam morebitnih simptomov krvnega strdka (trombembolični dogodek) glejte poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hympavzi".

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcija na predelu injiciranja (vključno s srbenjem, otekanjem, rdečino, bolečino, modricami, krvavitvijo, zatrdlino)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- visok krvni tlak
- srbenje (pruritus)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hympavzi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na napolnjenem injekcijskem peresniku in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Hymfavzi lahko vzamete iz hladilnika in ga hranite v originalni škatli za največ 7 dni pri sobni temperaturi (do 30 °C). Zdravila Hymfavzi po shranjevanju pri sobni temperaturi ne vrnite v hladilnik. Če je bilo zdravilo Hymfavzi na sobni temperaturi več kot 7 dni, ga zavrzite, tudi če vsebuje še neuporabljeno zdravilo.

Ne stresajte.

Zdravilo Hymfavzi pred uporabo vzemite iz hladilnika. Za manj neprijetno injiciranje lahko zdravilo Hymfavzi pred uporabo približno 15 do 30 minut pustite v škatli na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe.

Pred uporabo preglejte zdravilo glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Zdravila ne uporabite, če opazite, da je motno, temno rumeno ali vsebuje kosmiče ali delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hymfavzi

- Učinkovina je marstacimab.
- Druge sestavine zdravila so dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinijev klorid, polisorbit 80 (E433), saharoza, voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Hymfavzi vsebuje polisorbit 80" in "Zdravilo Hymfavzi vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hymfavzi in vsebina pakiranja

Zdravilo Hymfavzi je bistra in brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Zdravilo Hymfavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik, ter v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 4 (4 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Hympavzi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Ta 'Navodila za uporabo' vsebujejo informacije o injiciranju zdravila Hympavzi.

Ta 'Navodila za uporabo' skrbno preberite pred uporabo zdravila Hympavzi napolnjen injekcijski peresnik in ob vsaki novi izdaji zdravila, saj se lahko pojavijo nove informacije.

Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt morajo vam ali vašemu skrbniku pokazati, kako pravilno pripraviti in injicirati odmerek zdravila Hympavzi, preden ga prvič uporabite.

Zdravila Hympavzi si ne injicirajte sami oziroma naj vam ga ne injicira nekdo drug, če vam niso pokazali, kako ga je treba injicirati.

Pomembne informacije

- En napolnjen injekcijski peresnik zdravila Hympavzi je enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik (ki ga v teh 'Navodilih za uporabo' imenujemo "injekcijski peresnik"). Zdravilo Hympavzi napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg zdravila Hympavzi za podkožno (subkutano) injiciranje.
- Zdravila Hympavzi **ne** injicirajte v veno ali mišico.
- Zdravila Hympavzi **ne** stresajte.
- Da si boste zapomnili, kdaj morate injicirati zdravilo Hympavzi, si to lahko vnaprej označite na koledarju. Če imate kakršnakoli vprašanja o pravilnem injiciranju zdravila Hympavzi, obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Shranjevanje zdravila Hympavzi

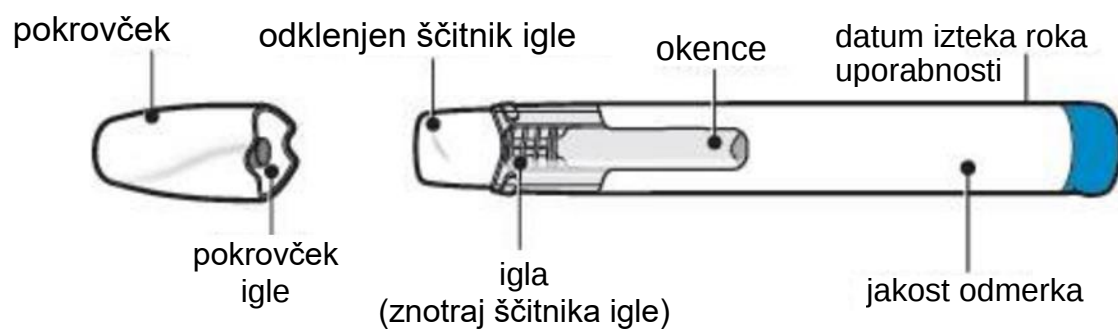
- Neuporabljenemu zdravilu Hympavzi shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Zdravila Hympavzi ne zamrzujte. Zdravilo Hympavzi shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno svetlobo.
- Po potrebi lahko zdravilo Hympavzi shranjujete v originalni škatli pri sobni temperaturi do 30 °C največ 7 dni. Zdravila Hympavzi **ne** uporabite, če je bilo zunaj hladilnika več kot 7 dni. Če je bilo zdravilo Hympavzi shranjeno pri sobni temperaturi več kot 7 dni, ga zavrzite.
- Zdravila **ne** uporabljajte po izteku roka uporabnosti, natisnjenem na injekcijskem peresniku zdravila Hympavzi.
- **Zdravilo Hympavzi in vsa druga zdravila shranjujte zunaj dosega otrok.**

Potrebščine, ki jih potrebujete za injiciranje zdravila Hympavzi

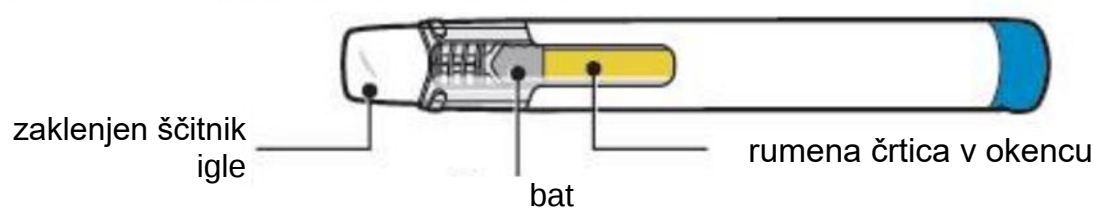
Na čisti, ravni površini zberite naslednje potrebščine:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Hympavzi,
- 1 alkoholni zloženec (ni priložen),
- 1 kosem vate ali blazinico iz gaze (nista priložena),
- 1 vsebnik za ostre odpadke za odlaganje injekcijskih peresnikov (ni priložen).

Zdravilo Hympavzi napolnjen injekcijski peresnik PRED uporabo:



Zdravilo Hymoviz napolnjen injekcijski peresnik PO uporabi:



Koraki priprave

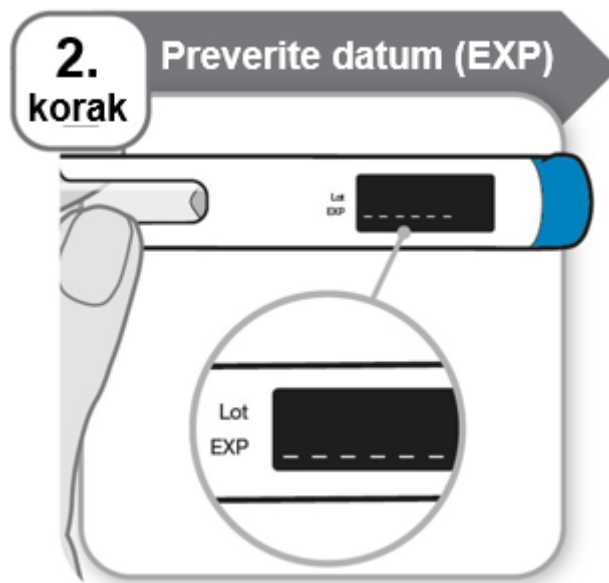
1. korak – Priprava

- Injekcijski peresnik **vzemite** iz škatle in ga ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
- **Prepričajte se**, da je na škatli in nalepki na injekcijskem peresniku navedeno ime Hympavzi.
- **Injekcijski peresnik preglejte** glede vidnih poškodb, kot so razpoke ali puščanje.
- **Umijte in osušite** si roke.
- **Ne odstranjujte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.**
- Injekcijski peresnik **zavržite**, če je poškodovan ali če vam je injekcijski peresnik ali škatla z injekcijskim peresnikom padla na tla.
- Injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če:
 - ste ga shranjevali na neposredni sončni svetlobi. Izpostavljenost sobni svetlobi med pripravo odmerka in injiciranjem je sprejemljiva;
 - ste ga zamrznili ali odtalili ali je bil zunaj hladilnika več kot 7 dni.
- Injekcijskega peresnika **ne** stresajte. S stresanjem lahko poškodujete zdravilo Hympavzi.

Opomba: Za manj neprijetno injiciranje lahko zdravilo Hympavzi pred uporabo približno 15 do 30 minut pustite v škatli na sobni temperaturi, stran od neposredne sončne svetlobe.

Za segrevanje injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte nobene druge metode, na primer segrevanja injekcijskega peresnika v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.

2. korak – Preverite datum (EXP)



- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti (EXP), ki je natisnjen na nalepki na injekcijskem peresniku.
- Zdravila **ne** uporabite, če je datum izteka roka uporabnosti pretekel.

3. korak – Preglejte zdravilo

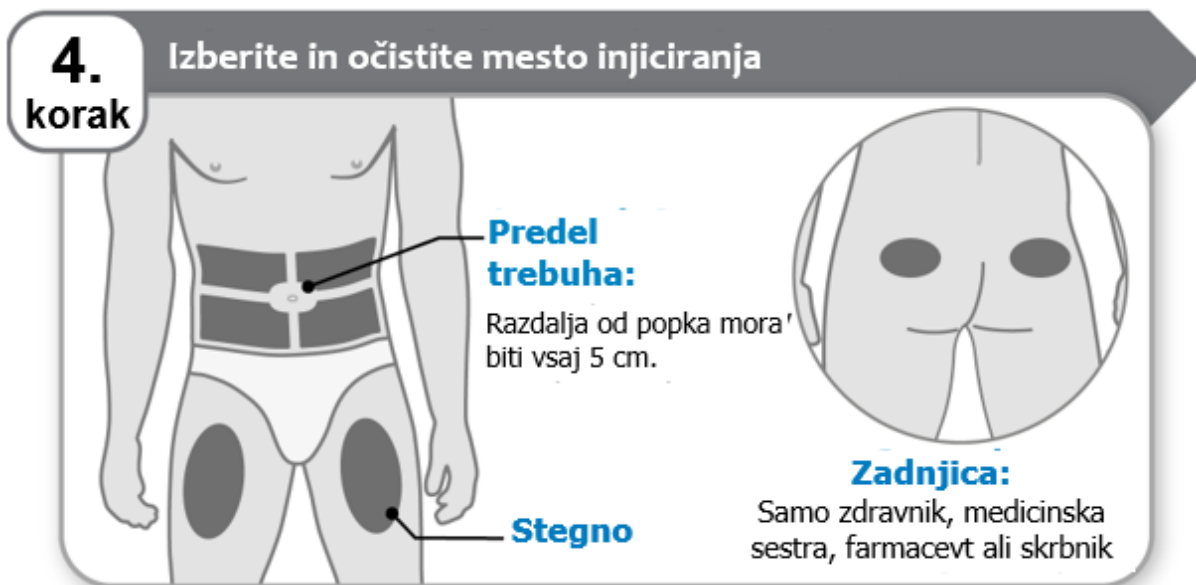


- Skrbno **preglejte** zdravilo skozi okence na injekcijskem peresniku.
 - Zdravilo mora biti bistro in brezbarvno do svetlo rumeno.
 - Injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je zdravilo motno, temno rumeno ali vsebuje kosmiče ali delce.

Opomba: Prisotnost zračnih mehurčkov v okencu je normalna.

Če imate vprašanja o zdravilu, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

4. korak – Izberite in očistite mesto injiciranja



- **Izberite** mesto injiciranja na predelu trebuha ali stegna, razen če vam je zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt predlagal drugo mesto. V zadnjico vam lahko zdravilo Hymoviz injicirajo samo zdravnik, medicinska sestra, farmacevt ali skrbnik. Razdalja od popka mora biti vsaj 5 cm.
- Ob vsaki injekciji zdravila Hymoviz **zamenjajte** mesto injiciranja. Uporabite lahko isti predel telesa, vendar drugo mesto injiciranja v tem predelu.
- Mesto injiciranja **očistite** z milom in vodo ali alkoholnim zloženjem, če vam je tako lažje.
- **Počakajte**, da se mesto posuši. Mesta injiciranja se po čiščenju **ne** dotikajte, ne sušite ga s sušilnikom in ne pihajte vanj.
- Zdravila Hymoviz **ne** injicirajte v kostne predele ali predele s podpluto, pordelo, občutljivo ali zatrdelo kožo. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
- Zdravila Hymoviz **ne** injicirajte v veno ali mišico.
- Zdravila Hymoviz **ne** injicirajte skozi oblačila.

5. korak - Odvijte pokrovček



- Pokrovček **odvijte in povlecite dol**.
- Pokrovček takoj **odložite** v vsebnik za ostre odpadke. Ne boste ga več potrebovali.

Opomba:

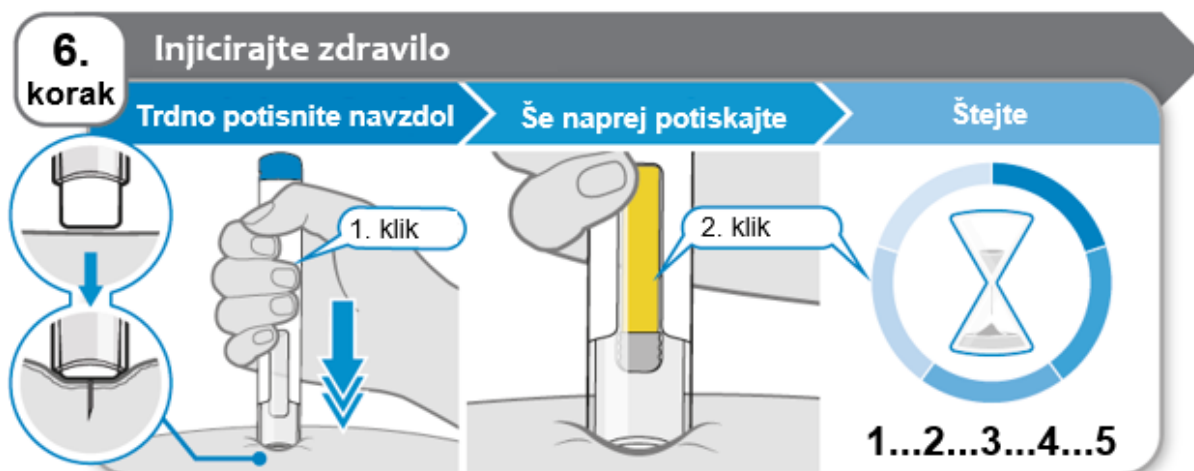
- Nekaj kapljic zdravila na konici igle je normalen pojav.
- Potem ko pokrovček odstranite, pokrovček igle ostane v njem.

Pozor: Z injekcijskim peresnikom ravnajte previdno, saj vsebuje iglo.

Na ščitnik igle **ne** polagajte dlani oziroma ne pritiskajte nanj z roko. Tako bi se lahko poškodovali z iglo.

Koraki injiciranja

6. korak – Injicirajte zdravilo



- Injekcijski peresnik **potisnite trdno navzdol** ob kožo pod kotom 90° in **še naprej potiskajte**, dokler injiciranje ni zaključeno (7. korak). Ko se injiciranje začne, boste zaslišali **prvi klik**.
- Injekcijski peresnik **še naprej potiskajte** trdno ob kožo, medtem ko se rumena črta pomika čez okenca. Ko je injiciranje **skoraj** končano, boste zaslišali **drugi klik**.
- **Ko zaslišite drugi klik, počasi štejte do 5**, da boste zagotovo prejeli celoten odmerek.

Injekcijskega peresnika ne odstranjujte s kože, dokler počasi ne preštete do 5, potem ko zaslišite drugi klik in dokler rumena črta v celoti ne zapolni okenca.

Opomba: Medtem ko injekcijski peresnik potiskate navzdol, igla prodira v kožo. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam lahko predlagajo, da med injiciranjem kožo nežno stisnete.

Opomba: Če med potiskanjem injekcijskega peresnika ob kožo ne zaslišite klika, poskušajte potisniti močneje. Če še vedno ne morete začeti injiciranja, vzemite nov injekcijski peresnik z zdravilom Hympavzi.

Pozor: Če si premislite glede mesta injiciranja, ko ste iglo že vstavili v kožo, boste morali injekcijski peresnik zavreči in vzeti nov injekcijski peresnik z zdravilom Hympavzi.

7. korak – Umaknite injekcijski peresnik



- Injekcijski peresnik **umaknite** s kože.
 - Če na koži opazite kapljico zdravila, pri naslednji injekciji počakajte še malo dlje, preden odstranite injekcijski peresnik.

Opomba: Ko injekcijski peresnik umaknete s kože, se bo igla samodejno pokrila, ščitnik igle pa se bo zaskočil na svoje mesto.

Injekcijskega peresnika ne morete uporabiti ponovno.

8. korak – Preglejte okence



- **Preglejte** okence in se prepričajte, da ste injicirali vse zdravilo.

Če rumena črta ni v prikazanem položaju, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Za pomoč se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Ne injicirajte še enega odmerka.

9. korak – Oskrba po injiciranju



- Če opazite kapljico krvi, nekaj sekund nežno **pritiskajte** na mesto injiciranja s čistim kosmom vate ali blazinico iz gaze.
- Predela **ne** drgnite.

Opomba: Če se krvavitev ne ustavi, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

10. korak – Odstranjevanje



- Uporabljen injekcijski peresnik **odložite** v vsebnik za ostre odpadke, kot vam je to naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt in v skladu z lokalno zakonodajo o zdravju in varnosti.
- Injekcijskih peresnikov **ne** odlagajte med gospodinjske odpadke.