



**Hypavzi™
marstacimabe**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Hypavzi™ 150 mg/mL, solução injetável, em embalagens contendo 1 caneta preenchida.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada caneta preenchida de Hypavzi™ contém 150 mg de marstacimabe em 1,0 mL de solução.

Excipientes: sacarose, histidina, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, cloridrato de histidina monohidratado e água para injetáveis.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hypavzi™ (marstacimabe) é indicado para:

- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes com 12 anos de idade ou mais (acima de 35kg de peso corporal) com hemofilia A severa (deficiência congênita de FVIII, FVIII <1%) sem inibidores de FVIII, e
- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes com 12 anos de idade ou mais (acima de 35kg de peso corporal) com hemofilia B severa (deficiência congênita de FIX, FIX <1%) sem inibidores de FIX.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A sem inibidores de fator VIII (FVIII) ou hemofilia B sem inibidores de fator IX (FIX)

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

O estudo pivotal de Fase 3 (BASIS) foi um estudo multicêntrico, aberto, cruzado, de via única, em 116 homens adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais e ≥ 35 kg) com hemofilia A grave sem inibidores de FVIII ou hemofilia B grave sem inibidores de FIX que anteriormente receberam tratamento sob demanda (N = 33) ou profilático (N = 83) com FVIII ou FIX. Pacientes com tratamento prévio ou atual ou histórico de doença arterial coronariana, trombose venosa ou arterial ou doença isquêmica foram excluídos do estudo.

A população do estudo foi caracterizada por um fenótipo de sangramento grave. A média das taxas anualizadas de sangramento (TASs) para sangramentos tratados foi de 38,00 e 7,85 na Fase Observacional para as coortes sob demanda e profilaxia, respectivamente, antes de mudarem para a profilaxia semanal com Hypavzi™. Todos os pacientes (100%) na coorte sob demanda tinham uma ou mais articulações-alvo no início do estudo, e 36% tinham três ou mais articulações-alvo no início do estudo. No grupo de profilaxia de rotina, 56,6% dos pacientes tinham uma ou mais articulações-alvo no início do estudo, e 15,7% tinham três ou mais articulações-alvo no início do estudo.

Após uma fase observacional de 6 meses na qual os pacientes receberam terapia baseada em fator profilático de rotina ou sob demanda, os pacientes receberam uma dose inicial de ataque de 300 mg de Hypavzi™ seguida de doses de manutenção de 150 mg de Hypavzi™ uma vez por semana por 12 meses. A dose foi escalonada para 300 mg de Hypavzi™ uma vez por semana após 6 meses para pacientes pesando ≥ 50 kg que tiveram dois ou mais sangramentos excessivos. Quatorze (12,1%) dos 116 pacientes que receberam Hypavzi™ por pelo menos 6 meses foram submetidos ao escalonamento de dose de sua dose de manutenção.

A idade média entre os grupos de tratamento foi de 32,4 anos (mín. 13, máx. 66); 16,4% dos pacientes tinham 12 a <18 anos e 83,6% tinham ≥ 18 anos, 100% eram do sexo masculino. Neste estudo, 48,3% dos pacientes eram Brancos, 50,0% eram Asiáticos, 0,9% eram Pretos ou Afro-Americanos e 0,9% não apresentavam informações raciais; 10,3% dos pacientes identificados como Hispânicos ou Latinos. Todos os pacientes eram não inibidores (hemofilia A a 78,4%, hemofilia B a 21,6%).

O objetivo primário de eficácia do estudo foi comparar a profilaxia de Hypavzi™ durante a Fase de Tratamento Ativo versus a terapia profilática de rotina baseada em fatores na Fase Observacional, conforme medido pela TAS de sangramentos tratados. Outros principais objetivos de eficácia do estudo incluíram a avaliação da profilaxia de Hypavzi™ em comparação com a terapia profilática de rotina baseada em fatores, medida pelas incidências de sangramentos espontâneos, sangramentos articulares, sangramentos nas articulações-alvo e sangramentos totais, bem como a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes.

A Tabela 1 mostra os resultados de eficácia da profilaxia com Hypavzi™ em comparação com a terapia profilática de rotina baseada em fatores. Hypavzi™ demonstrou não inferioridade e superioridade em relação ao tratamento profilático de rotina baseada em fatores, conforme medida pela TAS de sangramentos tratados.

Tabela 1. Comparação da taxa anualizada de sangramento com profilaxia com Hymravzi™ versus profilaxia prévia de rotina baseada em fatores em pacientes ≥12 anos de idade sem inibidores de fator VIII ou fator IX

Desfechos na ordem hierárquica de testes	Profilaxia de rotina baseada em fatores durante 6 meses de OP (N = 83)	Profilaxia com Hymravzi™ durante 12 meses de ATP (N = 83)
Sangramentos Tratados (Primário)		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-2,77 (-5,37; -0,16) Valor p = 0,0376*	
Participantes com 0 sangramentos, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Sangramentos Espontâneos, Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-2,09 (-4,23; 0,06) Não inferioridade*	
Sangramentos nas Articulações, Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-1,53 (-3,70; 0,64) Não inferioridade*	
Total de Sangramentos, Tratados e Não Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-2,87 (-5,61; -0,12) Não inferioridade*	
Sangramentos em Articulação-Alvo, Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-0,86 (-2,41; 0,70) Não inferioridade*	

*Critério atendido (não inferioridade/valor p se a superioridade for atendida)

- O critério de não inferioridade especificado pelo protocolo (limite superior do IC de 95% para a diferença) foi de 2,5 para sangramentos tratados, sangramentos espontâneos, sangramentos articulares; 1,2 para sangramentos nas articulações-alvo; 2,9 para sangramentos totais. Se o critério de não inferioridade foi atendido, a superioridade foi subsequentemente testada e estabelecida se o intervalo de confiança excluiu zero.
- O valor p é para o teste de superioridade.
- A média estimada, a diferença e os intervalos de confiança (ICs) para a TAS vêm do modelo de regressão binomial negativa.
- As definições de sangramento foram adaptadas com base nos critérios de ISTH.
- Sangramentos tratados = sangramentos tratados com FVIII ou FIX.
- Sangramentos totais = sangramentos tratados e não tratados com FVIII ou FIX.
- TAS = Taxa anualizada de sangramento; IC = Intervalo de confiança; OP = Fase Observacional; ATP = Fase de Tratamento Ativo; RP = Profilaxia de rotina.

Em uma análise de apoio, Hymravzi™ também demonstrou superioridade sobre a terapia baseada em fatores sob demanda em incidências de sangramentos tratados, sangramentos espontâneos, sangramentos articulares, sangramentos totais e sangramentos nas articulações-alvo.

Análise interina do Estudo B7841007

Na extensão aberta do estudo central de Fase 3, 87 pacientes receberam marstacimabe nas doses estabelecidas durante a participação no estudo de B7841005 (ou seja, 150 mg ou 300 mg via subcutânea uma vez por semana) por até mais 16 meses (média de 7 meses), em que se demonstrou que o marstacimabe manteve a eficácia a longo prazo (>12 meses) sem novos sinais de segurança identificados.

Foram realizadas análises descritivas para avaliar a profilaxia com Hympavzi™ ao longo do tempo. A média baseada em modelo e os outros resumos descritivos para a TAS para sangramentos tratados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Taxa de sangramento anualizada com profilaxia com Hympavzi™ ao longo do tempo em pacientes ≥12 anos de idade sem inibidores de fator VIII ou IX

Desfecho	Intervalo de tempo		
	Primeiros 6 meses de ATP (N = 116)	Segundos 6 meses de ATP (N = 112)	B7841007* (N = 87)
Sangramentos tratados			
TAS média (IC de 95%)	4,95 (3,67; 6,68)	3,25 (2,38; 4,42)	2,79 (1,90; 4,09)
TAS mediana (IQR)	2,00 (0,00; 5,99)	1,91 (0,00; 4,09)	0,00 (0,00; 4,10)

Os pacientes receberam Hympavzi™ por até mais 16 meses (média de 7 meses) durante B7841007.

- A média estimada e os intervalos de confiança (ICs) para a TAS vêm do modelo de regressão binomial negativa.
- A mediana e a faixa interquartil (IQR), 25º percentil a 75º percentil, para a TAS vêm do resumo descritivo.
- TAS = Taxa anualizada de sangramento; IC = Intervalo de confiança; IQR = Faixa de variação interquartil; ATP = Fase de Tratamento Ativo (B7841005); N = número de pacientes que contribuíram com dados para análises em cada intervalo de tempo.

Medidas de desfechos relacionados à saúde (Estudo B7841005)

O Estudo central de Fase 3 avaliou os resultados de qualidade de vida relacionados à hemofilia relatados pelo paciente com o Questionário de Qualidade de Vida Específica para Hemofilia (Haem-A-QoL), para o qual o Escore de Domínio de Saúde Física (ou seja, inchaços dolorosos, presença de dor articular, dor com movimento, dificuldade para caminhar longas distâncias e necessidade de mais tempo para se arrumar) e Escore Total (resumo de todas as pontuações) foram desfechos definidos pelo protocolo de interesse. Para medir a alteração no estado de saúde, o Escore do Índice a Escala Analógica Visual (EVA) do Questionário de cinco dimensões e cinco níveis da EuroQoL (EQ-5D-5L) foram examinados.

As Tabelas 3 e 4 fornecem uma comparação da alteração em relação à avaliação inicial em 6 meses entre Hympavzi™ profilático semanalmente durante a Fase de Tratamento Ativo e a terapia profilática de rotina baseada em fator durante a Fase Observacional no Escore do Domínio da Saúde Física e no Escore Total na Haem-A-QoL, e Escore do Índice e Escala Visual Analógica na EQ-5D-5L, respectivamente. A melhora observada com a profilaxia semanal de Hympavzi™ foi não inferior à observada com a terapia profilática de rotina baseada em fatores nesses desfechos.

Tabela 3. Comparação da alteração em relação à avaliação inicial em 6 meses de Domínio da Saúde Física da Haem-A-QoL e Escore Total com profilaxia de Hympavzi™ durante ATP versus profilaxia prévia de rotina baseada em fatores durante OP em pacientes ≥17 anos de idade sem inibidores de fator VIII ou fator IX

Escores do Haem-A-QoL	Profilaxia de rotina baseada em fatores durante 6 meses de OP (N = 63)	Profilaxia com Hympavzi™ durante 12 meses de ATP (N = 63)
Escore do Domínio de Saúde Física		
Estimativa mediana (IC de 95%)	-3,0 (-8,2; 2,2)	-6,1 (-12,6; 0,4)
Diferença estimada (IC de 95%)	-2,2 (-9,1; 4,6) Não inferioridade*	
Escore Total		
Estimativa mediana (IC de 95%)	-1,2 (-3,5; 1,1)	-3,7 (-6,8; -0,6)
Diferença estimada (IC de 95%)	-2,8 (-6,6; 1,0) Não inferioridade*	

*Critério atingido (não inferioridade/valor p se a superioridade for atingida)

- As escalas da Haem-A-QoL variam de 0 a 100; os escores mais baixos refletem a melhor qualidade de vida da hemofilia.

- Para o Escore do Domínio de Saúde Física na Haem-A-QoL, o critério de não inferioridade foi 10 (Limite Superior do IC de diferença <10).
- Para o escore total na Haem-A-QoL, o critério de não inferioridade foi 7 (Limite Superior do IC de diferença <7).
- Se o critério de não inferioridade fosse atingido, a superioridade seria testada de acordo com a hierarquia de testes.
- IC = intervalo de confiança; OP = Fase Observacional; ATP = Fase de Tratamento Ativo.

Tabela 4. Comparação da alteração em relação à avaliação inicial em 6 meses de escores da EQ-5D-5L com profilaxia com Hympavzi™ durante ATP versus profilaxia prévia de rotina baseada em fator durante OP em pacientes ≥12 anos de idade sem inibidores de fator VIII ou fator IX

Escores da EQ-5D-5L	Profilaxia de rotina baseada em fatores durante 6 meses de OP (N = 83)	Profilaxia com Hympavzi™ durante 12 meses de ATP (N = 83)
Escore do Índice		
Estimativa mediana (IC de 95%)	0,0300 (-0,0140; 0,0740)	0,0752 (0,0178; 0,1325)
Diferença estimada (IC de 95%)	0,0223 (-0,0432; 0,0877) Não inferioridade*	
Escala Visual Analógica		
Estimativa mediana (IC de 95%)	3,0 (-0,6; 6,6)	4,5 (1,4; 7,7)
Diferença estimada (IC de 95%)	0,6 (-4,0; 5,1) Não inferioridade*	

*Critério atingido (não inferioridade/valor p se a superioridade for atingida)

- Escores mais altos indicam melhores estados de saúde.
- Para o Escore do Índice, o critério de não inferioridade foi de -0,1 (Limite Inferior do IC de diferença >-0,1).
- Para o escore EVA, o critério de não inferioridade foi de -9,5 (Limite Inferior do IC de diferença >-9,5).
- Se o critério de não inferioridade fosse atingido, a superioridade seria testada de acordo com a hierarquia de testes.
- IC = intervalo de confiança; OP = Fase observacional; ATP = Fase de tratamento ativo.

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de uma resposta imune em pacientes tratados com marstacimabe. A incidência observada da formação de anticorpos antidroga (ADA) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos abaixo com a incidência de ADA em outros estudos, incluindo aqueles relacionados ao marstacimabe.

Durante o período de tratamento de 12 meses no estudo B7841005 central de Fase 3, 23 dos 116 (19,8%) pacientes tratados com marstacimabe avaliáveis para ADA desenvolveram ADAs. Os ADAs foram transitórios em 61% (14/23) e persistentes em 39% (9/23) dos pacientes positivos para ADA, indicativo de um perfil transitório de ADA na maioria dos pacientes. Os títulos de ADA foram resolvidos em 22/23 (95,7%) pacientes até o final do estudo. Anticorpos neutralizantes (NABs) foram desenvolvidos em 6/116 (5,2%) pacientes tratados com marstacimabe avaliáveis para ADA durante o estudo. Os NABs foram transitórios em todos os pacientes e nenhum paciente foi considerado positivo para NAB no final do estudo. Não houve impacto clinicamente significativo identificado de ADAs, incluindo NABs, na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia de marstacimabe ao longo da duração do tratamento de 12 meses. No geral, o perfil de segurança de marstacimabe foi semelhante entre os pacientes com e sem ADAs (incluindo NABs).

No estudo OLE de Fase 3, apenas um dos 44 pacientes avaliáveis para ADA que continuou a receber marstacimabe por pelo menos 6 meses foi persistentemente positivo para ADAs.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O marstacimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano direcionado contra o domínio Kunitz 2 (K2) do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), o inibidor primário da cascata extrínseca de coagulação. O TFPI inicialmente liga-se



e inibe o sítio ativo do fator Xa por meio de seu segundo domínio Kunitz (K2) do inibidor. Assim, neutralizar a atividade do TFPI pode servir para melhorar a via extrínseca e reduzir ou eliminar a necessidade de reposição de FVIII ou FIX.

Efeitos farmacodinâmicos

O marstacimabe, de acordo com seu mecanismo de ação anti-TFPI, provoca um aumento no TFPI total e em biomarcadores derivados da geração de trombina, como fragmentos de protrombina 1+2, pico de trombina e D-dímero, quando administrado em pacientes com hemofilia. Essas mudanças são reversíveis após a descontinuação do tratamento. A terapia com marstacimabe não causa alterações clinicamente significativas em medidas padrão de coagulação, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o tempo de protrombina (TP).

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do marstacimabe foi determinada por meio de análise não compartimental em participantes sadios e também em pacientes com hemofilia A e B, bem como usando uma análise farmacocinética populacional em um banco de dados composto por 213 participantes (150 pacientes com hemofilia e 63 participantes sadios) que receberam doses de marstacimabe subcutâneas (30 mg a 450 mg) ou intravenosas (150 e 440 mg) uma vez por semana.

O marstacimabe exibiu farmacocinética não linear com exposição sistêmica à marstacimabe, medida por ASC e $C_{\text{máx}}$, aumentando de maneira maior que proporcional à dose. Esse comportamento farmacocinético não linear é causado pela disposição do fármaco mediada pelo alvo (TDPM) e pela eliminação não linear dependente da concentração de marstacimabe, que ocorre quando o marstacimabe se liga ao TFPI endotelial.

A razão média de acúmulo no estado de equilíbrio para marstacimabe foi de aproximadamente 3 a 4, em relação à primeira exposição à dose após a dosagem subcutânea semanal de 150 mg e 300 mg. Espera-se que as concentrações no estado de equilíbrio de marstacimabe sejam atingidas em aproximadamente 60 dias, ou seja, pela 8ª ou 9ª dose subcutânea quando administrada uma vez por semana. Para 150 mg de marstacimabe subcutâneo uma vez por semana, as estimativas populacionais de $C_{\text{mín,ss}}$, $C_{\text{máx,ss}}$ e $C_{\text{méd,ss}}$ médias para adultos e adolescentes são mostradas na Tabela 5.

Tabela 5. Concentrações plasmáticas de marstacimabe no estado de equilíbrio após administração subcutânea uma vez por semana de 150 mg (com uma dose de ataque subcutânea de 300 mg)

Parâmetro	Adultos	Adolescentes
$C_{\text{mín,ss}}$ (ng/mL)	14.200 (90,2%)	28.200 (56,4%)
$C_{\text{máx,ss}}$ (ng/mL)	19.700 (73,5%)	38.300 (52,5%)
$C_{\text{méd,ss}}$ (ng/mL)	17.700 (78,4%)	34.600 (53,1%)

- Os dados são apresentados como a média aritmética (%CV).
- $C_{\text{mín,ss}}$ = concentração plasmática mínima no estado de equilíbrio; $C_{\text{máx,ss}}$ = concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio; $C_{\text{méd,ss}}$ = concentração plasmática média no estado de equilíbrio.

Absorção

Após múltiplas administrações subcutâneas de marstacimabe em pacientes com hemofilia, o $T_{\text{máx}}$ mediano variou de 23 a 59 horas. A biodisponibilidade do marstacimabe após a administração subcutânea foi estimada em cerca de 68% por modelagem farmacocinética populacional. Não foram observadas diferenças relevantes na biodisponibilidade do marstacimabe entre o braço, a coxa e o abdômen.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio de marstacimabe em pacientes com hemofilia foi de 7,8 L com base em uma análise farmacocinética populacional. Essa distribuição extravascular limitada sugere que o marstacimabe é restrito ao espaço intravascular.

Metabolismo

Não foram conduzidos estudos do metabolismo com marstacimabe. Assim como outras proteínas terapêuticas com pesos moleculares acima do limite de filtração glomerular, espera-se que marstacimabe passe por catabolismo proteolítico e depuração mediada por receptor. Além disso, com base no TDPM, espera-se que marstacimabe também seja eliminado por depuração mediada pelo alvo devido à formação do complexo marstacimabe/TFPI.



Excreção

Não foram conduzidos estudos de excreção com o marstacimabe. Com base no peso molecular, espera-se que marstacimabe seja submetido à degradação catabólica e não se espera que seja eliminado pelos rins. O marstacimabe é eliminado por meio de mecanismos lineares e não lineares. Após múltiplas doses subcutâneas e com base em uma análise PK populacional, a depuração linear de marstacimabe foi de aproximadamente 0,021 L/h. A meia-vida média efetiva no estado de equilíbrio de marstacimabe foi estimada em aproximadamente 10 a 17 dias para adultos e adolescentes e nos grupos de dose.

Populações especiais

Peso corporal, faixa etária, raça e tipo de hemofilia

Embora o peso seja uma covariável importante para descrever a farmacocinética do marstacimabe, não há ajuste de dose recomendado para o peso em pacientes pesando ≥ 35 kg. A depuração de marstacimabe (CL/F) foi 32% menor em adolescentes (12 a <18 anos de idade) em comparação com adultos (18 anos ou mais). Após o ajuste para o peso, a CL (L/h/kg) em adolescentes foi estimada em aproximadamente 5% mais baixa em comparação com a de adultos, indicando que o peso é responsável pela maioria das diferenças na CL. Essa diferença na PK não se traduziu em uma diferença clinicamente relevante nos níveis do pico de trombina do marcador farmacodinâmico derivado entre os dois grupos.

O impacto da raça e do tipo de hemofilia na farmacocinética do marstacimabe não foi clinicamente relevante na população de pacientes.

Estudos clínicos com marstacimabe não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se existem diferenças na exposição em comparação com pacientes mais jovens.

Pacientes com insuficiência renal

A depuração renal não é considerada importante para a eliminação de anticorpos monoclonais (mAbs) devido ao seu tamanho grande e filtração ineficiente através do glomérulo. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de marstacimabe.

Todos os pacientes com hemofilia A e B na análise farmacocinética populacional apresentaram função renal normal ($N = 128$; eTFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²) ou insuficiência renal leve ($N = 22$; eTFG de 60 a 89 mL/min/1,73 m²). A insuficiência renal leve não afetou a farmacocinética de marstacimabe. Não há dados disponíveis sobre o uso de marstacimabe em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave.

Pacientes com insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do marstacimabe, pois geralmente não é considerado clinicamente relevante para mAbs.

Todos os pacientes com hemofilia A e B nos estudos clínicos apresentaram função hepática normal ($N = 135$; bilirrubina total e AST \leq LSN) ou insuficiência hepática leve ($N = 15$; bilirrubina total $1 \times$ a $\leq 1,5 \times$ LSN ou AST $>$ LSN). A insuficiência hepática leve não afetou a farmacocinética de marstacimabe. Não há dados disponíveis sobre o uso de marstacimabe em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não clínicos em animais normais hemostáticos não demonstraram nenhum risco especial para humanos com base em estudos de toxicidade de dose repetida de até 6 meses de duração em ratos ou 3 meses de duração em macacos-cinomolgos, incluindo desfechos de farmacologia de segurança e desfechos de toxicidade reprodutiva, em exposições de pelo menos 201 vezes e 219 vezes, respectivamente, a exposição da ASC em uma dose clínica de 300 mg subcutânea por semana.

Os efeitos não adversos de marstacimabe na cascata de coagulação em ratos e macacos-cinomolgos incluíram diminuição do fibrinogênio, aumento do D-dímero, alterações no tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina ativada, e apenas em ratos, trombos/êmbolos microscópicos no local da injeção e nos pulmões.

Infiltração não adversa reversível de células mistas, hemorragia e necrose foram observadas nos locais de injeção em ratos após administração subcutânea de marstacimabe.



Comprometimento de fertilidade

O marstacimabe não afetou a fertilidade quando administrado como dose repetida em ratos machos em doses de até 1000 mg/kg/dose e uma margem de exposição de 212 vezes a exposição da ASC em uma dose clínica de 300 mg por via subcutânea semanalmente. Nenhum efeito foi observado em órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos-cinomolgos em doses de 1000 mg/kg/dose e 500 mg/kg/dose e margens de exposição de, pelo menos, 201 vezes e 219 vezes, respectivamente, a exposição da ASC a uma dose clínica de 300 mg por via subcutânea semanalmente.

Toxicidade de desenvolvimento

Não há dados de animais disponíveis informando o risco associado ao marstacimabe.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o marstacimabe quanto ao potencial carcinogênico ou mutagênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao marstacimabe ou a qualquer componente da formulação do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos tromboembólicos

O uso de outros produtos inibidores da via do fator antitecidual (anti-TFPI) tem sido associado ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas. Não foram observados casos de eventos tromboembólicos em pacientes com hemofilia que receberam a profilaxia com Hympavzi™ nos estudos clínicos. Hympavzi™ não foi estudado em pacientes com histórico de eventos tromboembólicos anteriores (vide item 2. Resultados de Eficácia). Interrompa a profilaxia com Hympavzi™ se forem encontrados achados diagnósticos consistentes com tromboembolismo e gerencie conforme clinicamente indicado.

Os produtos de fator VIII e fator IX foram administrados com segurança para o tratamento de sangramentos excessivos em pacientes que receberam Hympavzi™. Se os produtos de fator VIII ou fator IX forem indicados em um paciente que esteja recebendo profilaxia com Hympavzi™, será recomendada a dose efetiva mínima do produto de fator VIII ou fator IX, de acordo com a bula do produto.

Considere o benefício e o risco de usar Hympavzi™ em pacientes com histórico de eventos tromboembólicos.

Reações de hipersensibilidade

Reações cutâneas de erupção e prurido que podem refletir hipersensibilidade ao medicamento ocorreram em pacientes tratados com Hympavzi™ (vide item 9. Reações Adversas). Se os pacientes tratados com Hympavzi™ desenvolverem uma reação de hipersensibilidade grave, oriente-os a interromper o uso de Hympavzi™ e procurar tratamento de emergência imediatamente.

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres em idade fértil que estão recebendo Hympavzi™ devem utilizar contracepção eficaz durante o tratamento e por pelo menos 1 mês após o término do tratamento com Hympavzi™ (vide item 3. Características Farmacológicas).

Fertilidade

O risco de infertilidade em machos e fêmeas com potencial reprodutivo não foi estudado em humanos.

O marstacimabe não afetou a fertilidade quando administrado em ratos machos (vide item 3. Características Farmacológicas).

Gravidez

Não há estudos clínicos de marstacimabe em mulheres grávidas. Não há dados de animais disponíveis informando o risco associado ao marstacimabe. Não se sabe se Hympavzi™ pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida ou se ele pode afetar a capacidade de reprodução. Hympavzi™ deve ser usado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe superar o risco para o feto.



**Hympavzi™ é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Lactação

Estudos de lactação não foram realizados em seres humanos ou animais. Não se sabe se marstacimabe é excretado no leite humano. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite humano. Deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou pela interrupção/abstenção da terapia com Hympavzi™, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos do efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com marstacimabe.

Como um anticorpo monoclonal, espera-se que o marstacimabe seja eliminado pelo catabolismo após endocitose pelo sistema fagocítico mononuclear. Uma vez que a eliminação de mAbs não ocorre por vias não catabólicas, como enzimas metabólicas hepáticas (ou seja, enzimas do citocromo P450) ou por transportadores de fármacos renais/hepáticos de moléculas pequenas, as interações farmacocinéticas com medicamentos concomitantes que são eliminados por essas vias são improváveis. O efeito indireto de um biológico, como o marstacimabe, na expressão das enzimas do citocromo P450 também não é esperado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar. Manter na embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Hympavzi™ pode ser removido do armazenamento em geladeira e armazenado em sua embalagem original por um único período de, no máximo, 7 dias em temperatura ambiente (até 30 °C). O produto não deve ser devolvido para armazenamento em geladeira. Antes do final deste período de armazenamento em temperatura ambiente, o produto deve ser usado ou descartado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Hympavzi™ é uma solução incolor a amarelo claro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico/profissional de saúde experiente no tratamento da hemofilia.

Posologia

A dose recomendada para pacientes com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 35 kg, é uma dose de ataque inicial de 300 mg por injeção subcutânea, seguida de 150 mg por injeção subcutânea uma vez por semana.

Duração do tratamento

Hympavzi™ é destinado ao tratamento profilático de longo prazo.

Ajustes de dose durante o tratamento



Um ajuste da dose para a injeção subcutânea de 300 mg semanalmente pode ser considerado em pacientes com peso ≥ 50 kg quando o controle de eventos de sangramento for considerado inadequado pelo profissional de saúde. Não há dados suficientes para recomendar doses acima de 300 mg por semana.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, administre o mais rápido possível antes do dia da próxima dose programada e, em seguida, retome o cronograma de dosagem semanal usual.

Se a dose tiver sido esquecida por mais de 13 dias após a última dose, então uma dose de ataque de 300 mg por injeção subcutânea deve ser administrada, seguida pela retomada de 150 mg por injeção subcutânea uma vez por semana.

Mudança para Hympavzi™

Mudança da terapia de substituição do fator profilático para Hympavzi™: Antes do início de Hympavzi™, os pacientes devem descontinuar o tratamento com concentrados de fator de coagulação (concentrados de fator VIII ou fator IX). Os pacientes podem iniciar Hympavzi™ a qualquer momento após a descontinuação dos concentrados de fator de coagulação.

Mudança de medicamentos para hemofilia não baseada em fatores para Hympavzi™: Não há dados de estudos clínicos disponíveis para orientar a conversão de pacientes de medicamentos não baseados em fatores para Hympavzi. Embora um período de washout não tenha sido estudado, uma abordagem é permitir um período de washout adequado (pelo menos 5 meias-vidas) do agente anterior com base na meia-vida rotulada antes de iniciar o tratamento com Hympavzi™. Pode ser necessário suporte hemostático com concentrados de fator de coagulação durante a mudança de outros medicamentos para hemofilia não baseados em fatores para Hympavzi™.

Populações especiais

Orientação sobre o uso com tratamentos para sangramentos excessivos

Os produtos de fator VIII e fator IX podem ser administrados para o tratamento de sangramentos excessivos em pacientes que recebem Hympavzi™. Doses adicionais de Hympavzi™ não devem ser usadas para tratar eventos de sangramentos excessivos. Os profissionais de saúde devem discutir com todos os pacientes e/ou cuidadores sobre a dose e o cronograma dos concentrados do fator de coagulação a serem usados, se necessário, enquanto recebem profilaxia com Hympavzi™, incluindo o uso da dose efetiva mais baixa possível do concentrado do fator de coagulação (vide item 5. Advertências e Precauções). Consulte as informações do produto para saber o fator de coagulação concentrado usado.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência hepática leve (vide item 3. Características Farmacológicas). O marstacimabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal leve (vide item 3. Características Farmacológicas). O marstacimabe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

População idosa

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes acima de 65 anos de idade. Há dados limitados em pacientes acima de 65 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Hympavzi™ em pacientes pediátricos <12 anos de idade não foram estabelecidas. A segurança e a eficácia de marstacimabe em adolescentes com peso corporal <35 kg não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Gerenciamento no ambiente perioperatório

A segurança e a eficácia de Hympavzi™ não foram formalmente avaliadas no ambiente cirúrgico. Os pacientes apresentaram pequenos procedimentos cirúrgicos sem interromper a profilaxia com Hympavzi™ em estudos clínicos.



Para uma cirurgia de grande porte, HympavziTM deve ser descontinuado e o tratamento iniciado conforme o padrão de cuidado local com concentrado de fator de coagulação, além de medidas para gerenciar o risco de trombose venosa, que pode ser elevado no período perioperatório. Consulte as informações do produto referentes ao concentrado do fator de coagulação para obter orientações de dosagem em pacientes com hemofilia submetidos a cirurgia de grande porte. A retomada da terapia com HympavziTM deve considerar o estado clínico geral do paciente, incluindo a presença de fatores de risco tromboembólicos pós-cirúrgicos, o uso de outros produtos hemostáticos e outros medicamentos concomitantes (vide subitem Dose esquecida acima).

Tratamento em pacientes com doença grave aguda

Há experiência limitada com o uso de HympavziTM em pacientes com doença aguda grave. Razões para considerar uma interrupção temporária da dose de HympavziTM incluem a ocorrência de doença aguda grave (por exemplo, infecção grave, sepse, trauma) na qual pode haver aumento da ativação da coagulação e que o médico/profissional de saúde considere que possa aumentar os riscos associados à administração de HympavziTM. O tratamento de doença aguda grave deve ser gerenciado de acordo com o padrão de cuidados local, e a continuação do tratamento com HympavziTM nessa situação deve ser avaliada em relação aos potenciais riscos envolvidos. A terapia com HympavziTM pode ser retomada assim que o paciente se recuperar clinicamente (vide subitem Dose esquecida acima).

Método de administração

HympavziTM destina-se apenas para injeção subcutânea.

HympavziTM é destinado ao uso sob a orientação de um profissional de saúde. Após o treinamento adequado na técnica de injeção subcutânea, um paciente ou cuidador pode injetar HympavziTM se um médico/profissional de saúde determinar que é apropriado.

Antes da administração subcutânea, HympavziTM pode ser retirado da geladeira e deixado à temperatura ambiente na embalagem por 15 a 30 minutos, protegido da luz solar direta. HympavziTM não deve ser aquecido usando uma fonte de calor, como água quente ou micro-ondas. Após retirar HympavziTM da geladeira, ele deve ser utilizado dentro de 7 dias ou descartado (vide item 7. Cuidados de armazenamento do medicamento).

HympavziTM deve ser administrado por injeção subcutânea, uma vez por semana, a qualquer hora do dia. Os locais recomendados para a injeção são o abdômen e a coxa. Outros locais são aceitáveis, se necessário. A administração de HympavziTM nas nádegas (somente caneta preenchida) deve ser realizada apenas por um cuidador ou profissional de saúde.

Para a dose de ataque de 300 mg, cada uma das duas injeções de 150 mg do HympavziTM deve ser administrada em locais diferentes.

Recomenda-se alternar o local da injeção a cada aplicação. HympavziTM não deve ser administrado em áreas ósseas ou em áreas onde a pele esteja machucada, vermelha, sensível ou rígida, ou em áreas com cicatrizes ou estrias. HympavziTM não deve ser injetado em uma veia.

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

Precauções especiais para descarte e manuseio

O produto é apenas para uso único.

Não agite.

Para uma injeção mais confortável, permita que o produto atinja a temperatura ambiente na embalagem por cerca de 15 a 30 minutos protegido da luz solar direta.

Inspeccione a solução visualmente antes do uso. HympavziTM é uma solução clara e incolor a amarelo claro. Não use se o medicamento estiver turvo, amarelo escuro ou contiver flocos ou partículas.

HympavziTM não contém conservantes; portanto, porções não usadas devem ser descartadas. Não use após a data de validade.



Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

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

INSTRUÇÕES DE USO
Hympavzi™ Caneta Preenchida
Injeção, para uso subcutâneo
Caneta preenchida de dose única
150 mg/mL

Estas Instruções de Uso contêm informações sobre como injetar Hympavzi™ Caneta Preenchida.

Leia cuidadosamente estas Instruções de Uso antes de utilizar Hympavzi™ Caneta Preenchida e antes de cada vez que receber uma prescrição de refil, pois pode haver novas informações.

O profissional de saúde deve mostrar a você ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de Hympavzi™ da forma correta antes de a utilizar pela primeira vez. **Não injete em você mesmo ou em outra pessoa até ter aprendido a administrar Hympavzi™.**

Informações importantes

- Cada caneta preenchida com o Hympavzi™ é uma caneta preenchida de dose única (denominada “caneta” nestas Instruções de Uso). A caneta preenchida com o Hympavzi™ contém 150 mg de Hympavzi™ para injeção sob a pele (por via subcutânea).
- **Não** injete Hympavzi™ numa veia.
- **Não** agite o Hympavzi™.
- Para ajudá-lo a lembrar-se de quando injetar Hympavzi™, você pode marcar o seu calendário com antecedência. Ligue para o profissional da saúde se você ou seu cuidador tiverem dúvidas sobre a maneira correta de injetar o Hympavzi™ ou ligue para o número de telefone 0800-7701575 (Fale Pfizer).

Como armazenar Hympavzi™

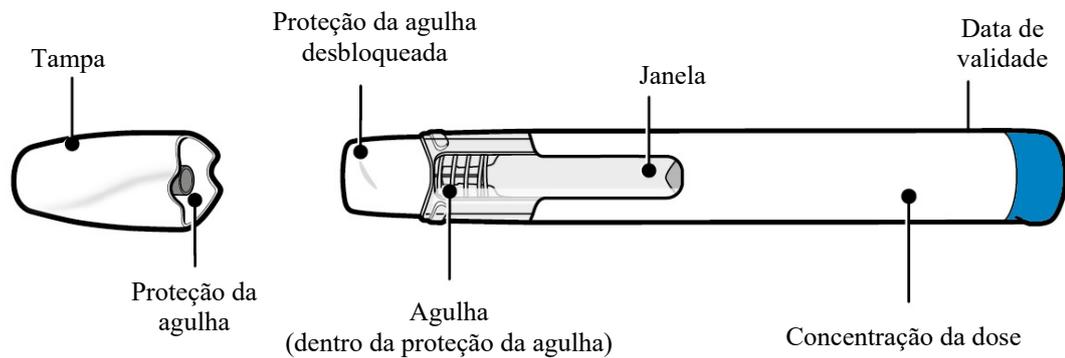
- Armazenar o Hympavzi™ não utilizado em geladeira entre 2 °C a 8 °C. **Não congelar** o Hympavzi™.
- Armazenar o Hympavzi™ na embalagem original para proteger da luz direta.
- Se necessário, Hympavzi™ pode ser armazenado na sua embalagem original até 30 °C durante 7 dias. **Não** utilize Hympavzi™ se estiver fora da geladeira por mais de 7 dias. Jogue fora (descarte) qualquer Hympavzi™ que tenha sido mantido em temperatura ambiente por mais de 7 dias.
- **Não** utilize após a data de validade impressa em Hympavzi™ Caneta Preenchida.
- **Mantenha Hympavzi™ e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.**

Itens necessários para injeção de Hympavzi™

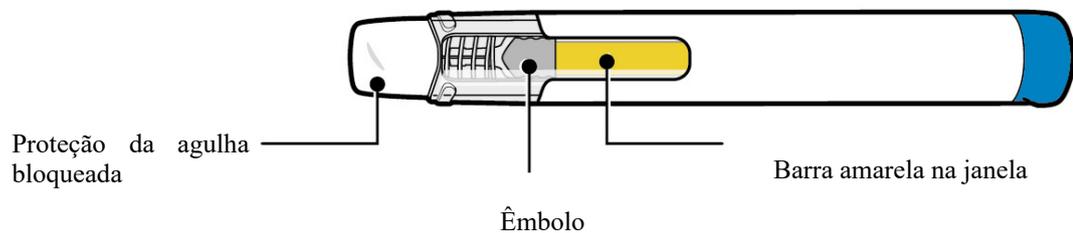
Reúna os seguintes itens em uma superfície plana e limpa:

- 1 Hympavzi™ Caneta Preenchida.
- 1 compressa embebida em álcool (não incluída).
- 1 bola de algodão ou gaze (não incluída).
- 1 recipiente para eliminação de objetos perfurocortantes (não incluído).

Hympavzi™ Caneta preenchida ANTES de usar:



Hympavzi™ Caneta preenchida APÓS usar:



Etapas de preparação

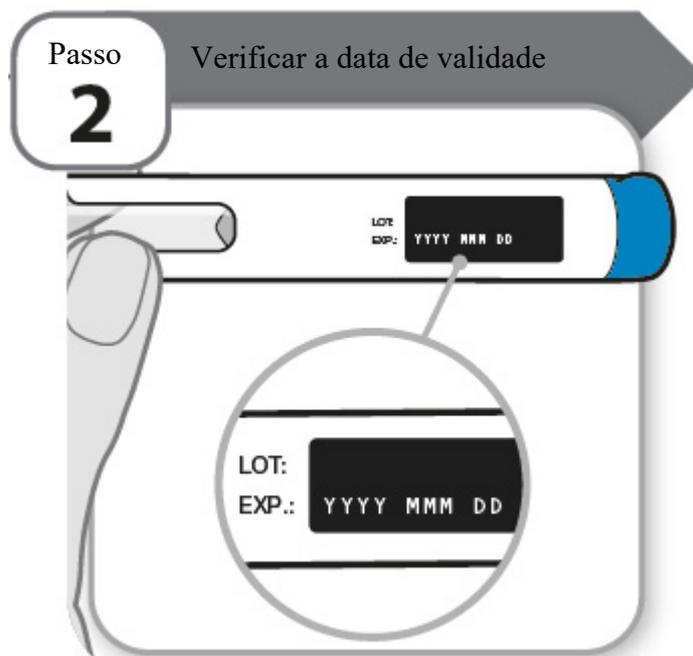
Passo 1: Preparação

- **Retire** a caneta da embalagem e mantenha-a fora da luz solar direta.
- **Certifique-se** que o nome Hympavzi™ aparece na embalagem e no rótulo da caneta.
- **Verifique se a caneta** apresenta danos visíveis, tais como fissuras ou vazamentos.
- **Lave e seque** as mãos.
- **Não remova a tampa até estar pronto para a injeção.**
- **Jogue fora (descarte)** a caneta se estiver danificada ou se a caneta ou a embalagem que contém a caneta tiver sido derrubada.
- **Não** utilize a caneta se:
 - foi armazenada sob luz direta. É aceitável a exposição à luz ambiente durante a preparação da dose e a injeção.
 - tiver sido congelada ou descongelada ou tiver ficado fora da geladeira por mais de 7 dias.
- **Não** agite a caneta. Agitar pode danificar Hympavzi™.

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

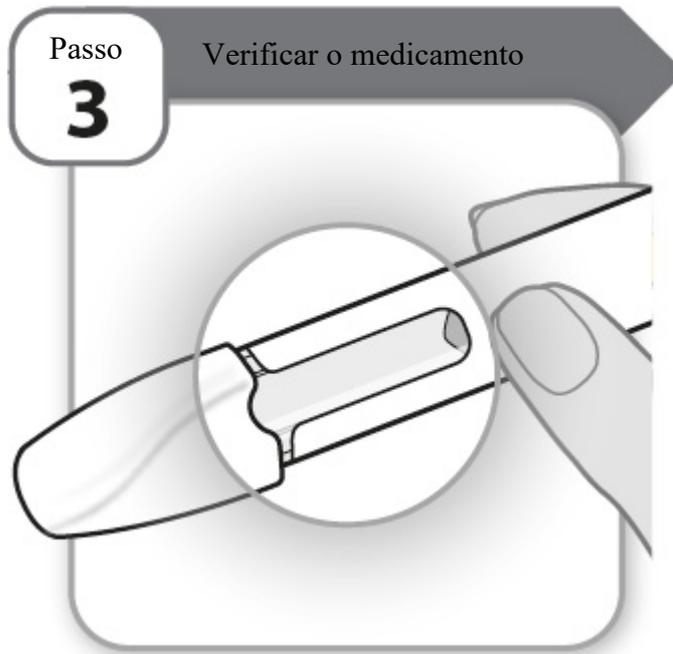
Não utilize quaisquer outros métodos para aquecer a caneta, tais como aquecer a caneta no micro-ondas ou em água quente.

Passo 2 – Verificar a data (Prazo val.)



- **Verifique** a data de validade (Prazo val.) impressa no rótulo da caneta.
- **Não** usar se a data de validade tiver passado.

Passo 3 - Verificar o medicamento

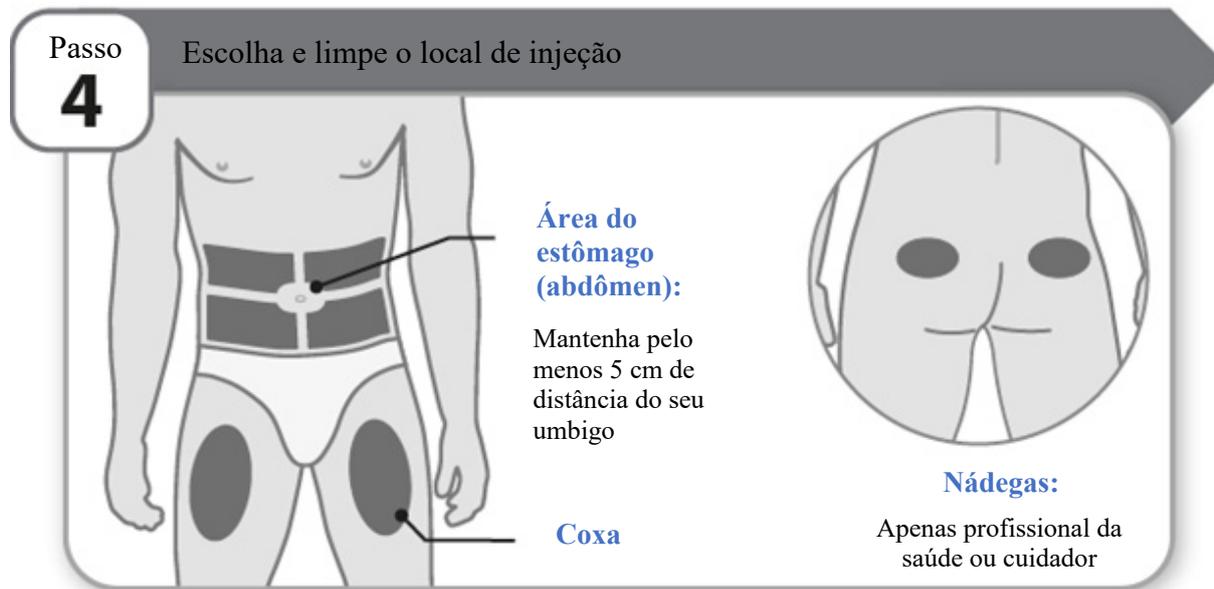


- **Observe** cuidadosamente o medicamento através da janela da caneta.
 - O medicamento deve ser límpido e incolor a amarelo claro.
 - **Não** utilize a caneta se o medicamento estiver turvo, amarelo escuro ou contiver flocos ou partículas.

Nota: É normal ver bolhas de ar na janela.

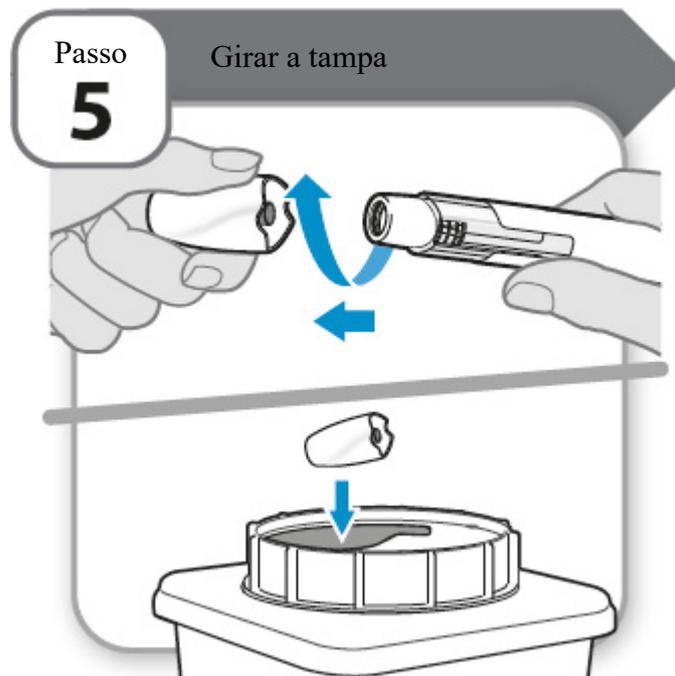
Se tiver alguma dúvida sobre este medicamento, contate o seu médico.

Passo 4 - Escolha e limpe o local de injeção



- **Escolha** um local de injeção na área do seu estômago (abdômen) ou coxa, a menos que um local diferente tenha sido sugerido pelo seu profissional de saúde. Hymovzi™ também pode ser injetado nas nádegas apenas por um profissional da saúde ou cuidador. Mantenha pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo.
- **Mude** o local de injeção cada vez que se injetar Hymovzi™. Pode utilizar a mesma área do seu corpo, mas certifique-se de escolher um local de injeção diferente nessa área.
- **Limpe** o local da injeção com água e sabão ou com uma compressa embebida em álcool, se for conveniente.
- **Deixe** o local secar. **Não** toque, ventile ou sobre o local de injeção limpo.
- **Não** injete Hymovzi™ em áreas ósseas ou áreas da sua pele que estejam machucadas, vermelhas, doloridas ou duras. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
- **Não** injete Hymovzi™ numa veia.
- **Não** injete Hymovzi™ através da roupa.

Passo 5 - Girar a tampa



- **Rode e puxe** a tampa.
- **Coloque** imediatamente a tampa em um recipiente próprio para eliminação de objetos perfurocortantes. Você não precisará dela novamente.

Nota:

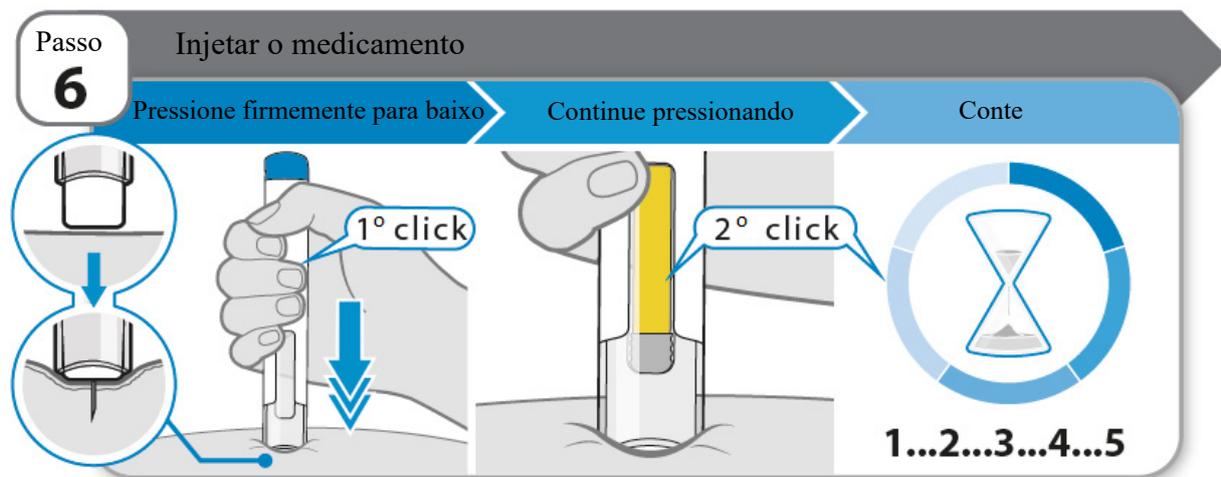
- É normal ver algumas gotas de medicamento na ponta da agulha.
- A proteção da agulha ficará dentro da tampa após remover a tampa.

Cuidado: Manuseie a caneta com cuidado, pois contém uma agulha.

Não coloque, ou pressione a mão sobre a proteção da agulha. Isso pode resultar em ferimento com agulha.

Passos da injeção

Passo 6 - Injetar o medicamento



- **Pressione** a caneta **firmemente** contra a sua pele, em um ângulo de 90°, e **continue pressionando até a injeção estar completa** (Passo 7). Você ouvirá o **1º clique** quando a injeção começar.
- **Continue pressionando** a caneta firmemente contra sua a pele enquanto a barra amarela se move pela janela. Você ouvirá um **2º clique** quando a injeção estiver **quase** concluída.

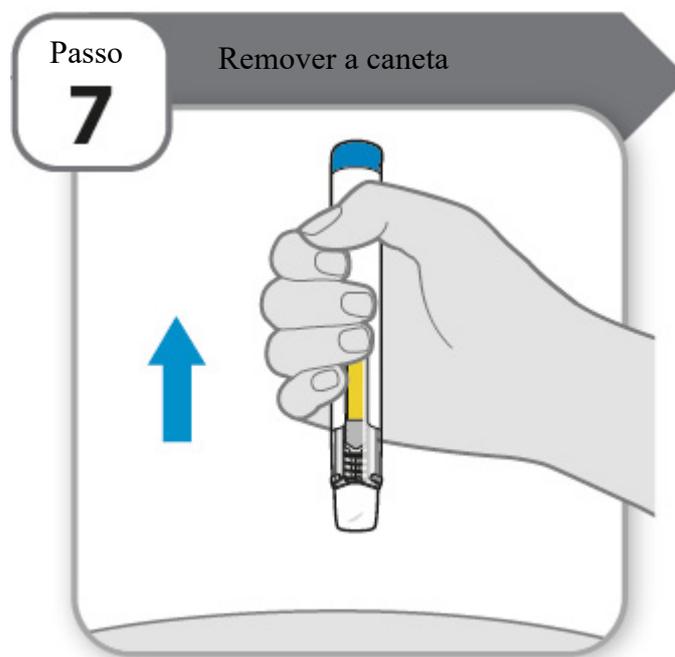
- Conte lentamente até 5 após ouvir o 2º clique para se certificar de que recebeu uma dose completa. Não remova a caneta da sua pele até ter contado lentamente até 5 após ouvir o 2º clique e até o marcador amarelo encher completamente a janela.

Nota: A agulha entra na pele quando empurra a caneta para baixo. O seu profissional da saúde pode sugerir que belisque suavemente a pele enquanto você injeta.

Nota: Se não ouvir um clique quando empurra a caneta contra a pele, tente empurrar para baixo com mais força. Se ainda não conseguir iniciar a injeção, adquira um novo Hymvapzi™ Caneta Preenchida.

Cuidado: se mudar de ideia sobre onde injetar depois de inserir a agulha na sua pele, terá de jogar fora (descartar) a caneta e obter um novo Hymvapzi™ Caneta Preenchida.

Passo 7 - Remover a caneta

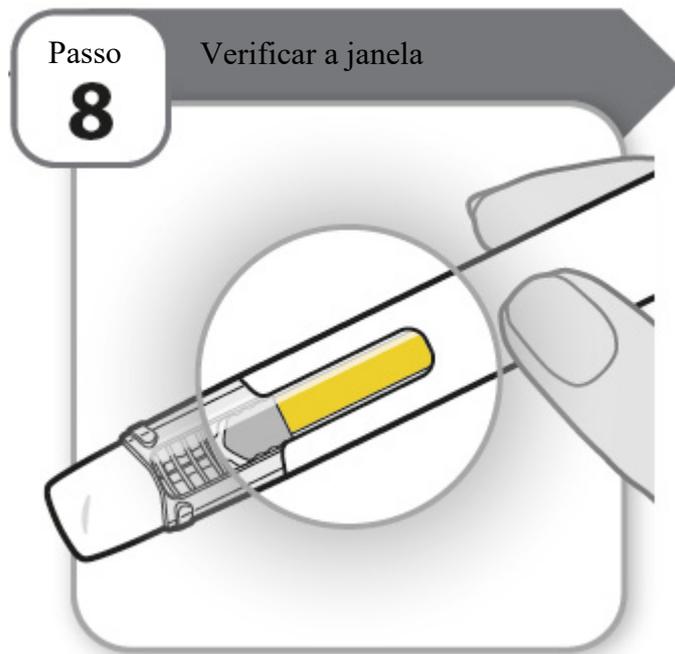


- **Remova** a caneta da pele.
 - Se você vir uma pequena gota de medicamento na sua pele, espere um pouco mais antes de retirar a caneta quando administrar a injeção seguinte.

Nota: Depois de retirar a caneta da pele, a agulha será automaticamente coberta e a proteção da agulha bloqueada no lugar.

A caneta não pode ser reutilizada.

Passo 8 – Verificar a janela



- **Verifique** a janela para se certificar de que todo o medicamento foi injetado. Se a barra amarela não estiver na posição indicada, isto significa que não recebeu uma dose completa. Ligue para o seu profissional da saúde para obter ajuda.

Não injete outra dose.

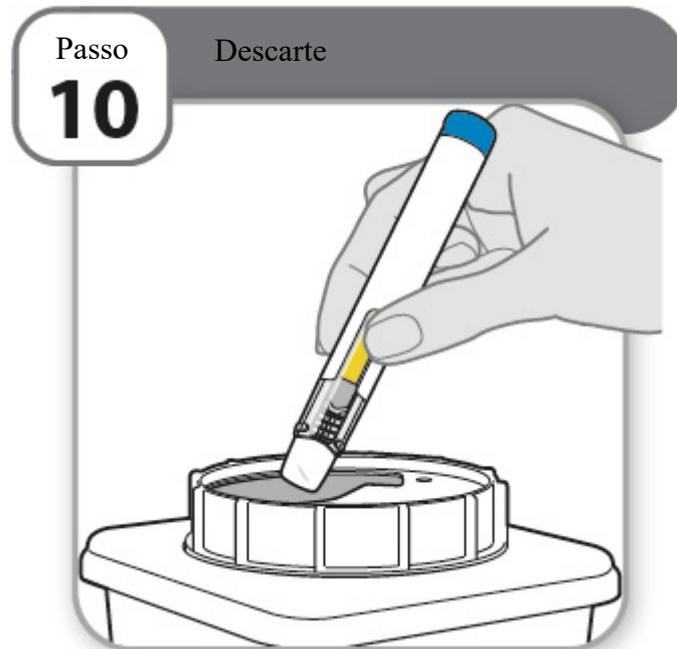
Passo 9 - Cuidados posteriores



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

Nota: se o sangramento não parar, entre em contato com o seu profissional da saúde.

Passo 10 - Descarte



- **Coloque** a caneta usada em um recipiente de eliminação de objetos perfurocortantes imediatamente após a utilização.
- **Não** jogue fora (descarte) as canetas no lixo doméstico.

Nota: Se não tiver um recipiente para eliminação de objetos perfurocortantes, consulte o item “**Descarte seguro da caneta**”.

Descarte seguro da caneta

- **Sempre jogue fora** (descarte) as canetas em um recipiente próprio para eliminação de objetos perfurocortantes. **Não** jogue as canetas no lixo doméstico.
- Se você não tiver um recipiente de descarte de objetos perfurocortantes, você pode usar um recipiente doméstico que:
 - seja feito de plástico resistente,
 - possa ser fechado com uma tampa resistente a perfurações e bem ajustado, sem que os objetos perfurocortantes possam sair,
 - esteja na posição vertical e estável durante a utilização,
 - seja resistente a vazamentos, e
 - esteja devidamente rotulado para avisar sobre os resíduos perigosos no interior do recipiente.
- Quando seu recipiente de descarte de objetos perfurocortantes estiver quase cheio, você precisará descartar conforme orientações do seu profissional de saúde e de acordo com as legislações locais de saúde e segurança.
- **Não** recicle o recipiente de descarte de objetos perfurocortantes usado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relatadas com mais frequência após o tratamento com Hympavzi™ foram reações no local da injeção (RLIs) (11,2%).

Lista tabulada de reações adversas

Os dados de segurança são baseados em dados agrupados do estudo de Fase 3 de segurança e eficácia (BASIS) e seu estudo de extensão aberta (OLE) em andamento. O estudo multicêntrico de Fase 3 foi realizado em pacientes adolescentes e adultos com hemofilia A ou B grave (atividade do fator de coagulação <1%) entre 12 e <75 anos de idade, sem inibidores que comparassem a terapia baseada em fator à profilaxia com Hympavzi™ (vide item 2. Resultados de Eficácia). Os dados do estudo de Fase 3, fase de tratamento ativo de 12 meses, refletem a exposição de 116 pacientes do sexo masculino com hemofilia A ou B sem inibidores ao Hympavzi™ administrado uma vez por semana. Noventa e sete (83,6%) pacientes eram adultos (18 anos de idade ou mais) e 19 (16,4%) eram adolescentes (12 anos até <18 anos). Um total de 87 dos 116 pacientes que concluíram o período de tratamento de 12 meses subsequentemente se inscreveram no estudo OLE. A duração mediana da exposição foi de 518,5 dias (faixa de variação de 28 a 847 dias).

A Tabela 6 apresenta as reações adversas ao medicamento (RAMs) em pacientes com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A ou hemofilia B sem inibidores (N = 116) que receberam o regime de dosagem recomendado de Hympavzi™.

Tabela 6. RAMs (reações adversas ao medicamento) por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1000 a <1/100
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos		Prurido	Erupção cutânea
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reações no local da injeção ^a		

a. As reações no local da injeção incluem: equimose no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, endurecimento no local da injeção, edema no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção e inchaço no local da injeção.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

No total, 13 (11,2%) pacientes tratados com Hympavzi™ relataram RLIs. A maioria das RLIs observadas em estudos clínicos de Hympavzi™ foi transitória e relatada como leve a moderada em termos de gravidade. Nenhuma ocorrência de reação no local da injeção levou a um ajuste da dose ou descontinuação do medicamento.

Erupção cutânea

Na população não inibidora, um (0,9%) paciente relatou erupção cutânea não grave (Grau 1).

Na população inibidora de um estudo clínico em andamento em que 35 pacientes com hemofilia com inibidores são tratados com Hympavzi™, um (2,9%) paciente com hemofilia B grave e histórico de reação alérgica ao fator IX exógeno apresentou erupção cutânea grave com início em aproximadamente 9 meses. O paciente necessitou de um curso prolongado de corticosteroides orais para resolução, e o tratamento com marstacimabe foi descontinuado.

População pediátrica



A população pediátrica estudada compreende um total de 19 pacientes adolescentes (de 12 a <18 anos de idade). O perfil de segurança de Hymravzi™ foi globalmente consistente entre adolescentes e adultos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de marstacimabe >600 mg dentro de um período de 6 dias (144 horas) não foram estudadas.

Os pacientes que recebem uma superdosagem acidental devem entrar em contato imediatamente com seu médico/profissional de saúde e serem monitorados de perto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0499

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs-Sint-Amands – Bélgica

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2025.

HYMSOI_04

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

