

Hympavzi[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Solução injetável

150 mg/mL



**Hympavzi®
marstacimabe**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Hympavzi® 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 Hympavzi® contém 150 mg de marstacimabe em 1,0 mL de solução.

Excipientes: sacarose, histidina, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, cloridrato de histidina monoidratado 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 (com peso corporal igual ou superior a 35 kg) com:

- Hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII):
 - Sem inibidores de fator VIII que possuem doença severa (fator VIII <1%)
 - Com inibidores de fator VIII
- Hemofilia B (deficiência congênita de fator IX):
 - Sem inibidores de fator IX que possuem doença severa (fator IX <1%)
 - Com inibidores de fator IX

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, que incluiu uma coorte de 116 homens adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais e ≥35 kg) com hemofilia A grave sem inibidores de FVIII ou hemofilia B moderadamente grave a 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 da coorte sem inibidor foi caracterizada por um fenótipo de sangramento grave. A média das taxas anualizadas de sangramento (TASs) para sangramentos tratados foi de 39,86 e 7,90 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 36,4% tinham três ou mais articulações-alvo no início do estudo. No grupo de profilaxia de rotina, 55,4% 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 Hymravzi® em comparação com a terapia profilática de rotina baseada em fatores. Hymravzi® 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 Hympavzi® durante 12 meses de ATP (N = 83)
Sangramentos Tratados (Primário)		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	7,90 (5,14; 10,66)	5,09 (3,40; 6,78)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-2,81 (-5,42; -0,20) Valor p = 0,0349*	
Pacientes com 0 sangramentos, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Sangramentos Espontâneos, Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	5,89 (3,57; 8,22)	3,78 (2,25; 5,31)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-2,11 (-4,26; 0,03) Não inferioridade*	
Sangramentos nas Articulações, Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	5,69 (3,36; 8,02)	4,13 (2,59; 5,67)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-1,55 (-3,73; 0,62) Não inferioridade*	
Total de Sangramentos, Tratados e Não Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	8,90 (6,02; 11,77)	5,98 (4,14; 7,82)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-2,91 (-5,66; -0,17) Não inferioridade*	
Sangramentos em Articulação-Alvo, Tratados		
TAS, baseada em modelo (IC de 95%)	3,37 (1,60; 5,15)	2,51 (1,26; 3,76)
Diferença vs. RP (IC de 95%)	-0,87 (-2,42; 0,69) 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 (Coorte sem inibidor)

Na extensão aberta do estudo central de Fase 3, 107 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 43 meses (média de 31 meses), em que se demonstrou que o marstacimabe manteve a eficácia a longo prazo.

Foram realizadas análises descritivas para avaliar a profilaxia com Hymovavzi® 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 Hymovavzi® ao longo do tempo em pacientes ≥12 anos de idade sem inibidores de fator VIII ou IX

Desfecho	Intervalo de tempo durante o estudo OLE B7841007*			Geral (N=107)
	Ano 1 (N=107)	Ano 2 (N=103)	≥ Ano 3 (N=96)	
Sangramentos tratados				
TAS média (IC de 95%)	3,17 (2,32; 4,32)	2,53 (1,87; 3,43)	1,81 (1,31, 2,52)	2,95 (2,21; 3,94)
TAS mediana (IOR)	1,00 (0,00; 5,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00, 2,66)	0,94 (0,35; 4,40)

Os pacientes receberam Hymovavzi® por até mais 43 meses (média de 31 meses) durante B7841007.

Ano 1: Dia 1 ao Dia 365; Ano 2: Dia 366 ao Dia 730; ≥ Ano 3: Dia 731 ao corte de dados de 43 meses.

- 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; N = número de pacientes que contribuíram com dados para análises em cada intervalo de tempo.

Medidas de desfechos relacionados à saúde (Estudo B7841005 – Coorte sem inibidor)

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 Hymovavzi® 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 Hymovavzi® 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 Hymovavzi® 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 Hymovzi® 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.

Estudos clínicos em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A com inibidores de fator VIII ou hemofilia B com inibidores de fator IX

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

O estudo pivotal de Fase 3 (BASIS) foi um estudo unidirecional, cruzado, aberto e multicêntrico que incluiu uma coorte composta por 51 homens adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e ≥35 kg) com hemofilia A grave com inibidores de fator VIII ou hemofilia B grave com inibidores de fator IX que receberam previamente tratamento sob demanda (N = 48) ou profilático (N = 3) com agentes de bypass (fator VIIar ou CCPa). Pacientes com tratamento prévio ou atual ou histórico de doença arterial coronariana, trombose venosa ou arterial ou doença isquêmica foram excluídos do estudo.

Após uma Fase Observacional de 6 meses, os pacientes receberam uma dose inicial de ataque de 300 mg de Hymovzi®, seguida por doses de manutenção de 150 mg de Hymovzi® uma vez por semana durante 12 meses. O escalonamento da dose para 300 mg de Hymovzi® uma vez por semana foi permitido após 6 meses para pacientes com peso ≥ 50 kg e que apresentaram 2 ou mais sangramentos intercorrentes. Quatro (7,8%) dos 51 pacientes que receberam Hymovzi® por pelo menos 6 meses foram submetidos ao escalonamento da dose de manutenção.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi comparar a profilaxia com Hymovzi® durante a Fase de Tratamento Ativo com a terapia com agente de bypass sob demanda na Fase Observacional, conforme medido pela TAS dos sangramentos tratados. Outros objetivos principais de eficácia do estudo incluíram a avaliação da profilaxia com Hymovzi® em comparação com a terapia com agente de bypass sob demanda, medida pelas incidências de sangramentos espontâneos, sangramentos articulares, sangramentos articulares alvo e sangramentos totais, bem como a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes.

Entre os 51 pacientes com inibidor tratados com Hymovzi®, a idade média foi de 27,7 anos (mín. 12, máx. 75); 25,5% dos pacientes tinham entre 12 e <18 anos, 74,5% tinham ≥18 anos e 100% eram do sexo masculino. Nesta coorte de inibidores, 29,4% dos pacientes eram brancos, 54,9% eram asiáticos, 15,7% eram negros ou afro-

americanos e 2,0% dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Todos os pacientes tinham histórico documentado de inibidores (78,4% hemofilia A, 21,6% hemofilia B).

Dos 51 pacientes com inibidor tratados, 48 pacientes receberam previamente agentes de bypass sob demanda antes de passarem para o tratamento com Hymovavzi®, e os dados desses 48 pacientes foram utilizados para a análise de eficácia primária. Esta população foi caracterizada por um fenótipo de sangramento grave. A média de TASs para sangramentos tratados foi de 19,78 na Fase Observacional, antes da transição para a profilaxia semanal com Hymovavzi®. Dos 48 pacientes, 70,8% tinham uma ou mais articulações-alvo no início do estudo e 25,0% tinham três ou mais articulações-alvo no início do estudo.

A Tabela 5 mostra os resultados de eficácia da profilaxia com Hymovavzi® em comparação com a terapia com agente de bypass sob demanda. A profilaxia com Hymovavzi® demonstrou superioridade sobre a terapia com agente de bypass sob demanda nas incidências de sangramentos tratados, sangramentos espontâneos, sangramentos articulares, sangramentos totais e sangramentos articulares-alvo.

Tabela 5. Comparação da taxa de sangramento anualizada com profilaxia com Hymovavzi® versus terapia com agente de bypass sob demanda em pacientes ≥12 anos de idade com inibidores do fator VIII ou fator IX

Desfechos na ordem da hierarquia de testes	Terapia com Agente de bypass sob demanda durante 6 meses de OP (N = 48)	Profilaxia com Hymfavzi® durante 12 meses de ATP (N = 48)
Sangramentos tratados (primários)		
TAS, baseado em modelo (IC 95%)	19,78 (16,12, 24,27)	1,39 (0,85, 2,29)
Razão vs. OD (IC 95%)	0,070 (0,042, 0,118)	
Valor de p	<0,0001	
Participantes com 0 sangramentos, n (%)	1 (2,1)	26 (54,2)
Sangramentos espontâneos, tratados		
TAS, baseado em modelo (IC 95%)	15,27 (12,07, 19,31)	0,87 (0,53, 1,43)
Razão vs. OD (IC 95%)	0,057 (0,035, 0,092)	
Valor de p	<0,0001	
Sangramento nas articulações, tratado		
TAS, baseado em modelo (IC 95%)	15,15 (11,87, 19,34)	1,10 (0,59, 2,04)
Razão vs. OD (IC 95%)	0,072 (0,038, 0,138)	
Valor de p	<0,0001	
Sangramentos totais, tratados e não tratados		
TAS, baseado em modelo (IC 95%)	27,29 (22,54, 33,03)	4,36 (2,65, 7,18)
Razão vs. OD (IC 95%)	0,160 (0,102, 0,249)	
Valor de p	<0,0001	
Sangramento nas articulações alvo, tratado		
TAS, baseado em modelo (95% CI)	6,30 (4,32, 9,20)	0,79 (0,36, 1,74)
Razão vs. OD (IC 95%)	0,126 (0,062, 0,256)	
Valor de p	0,0001	

- Valor de p bilateral para a hipótese nula de que a razão é 0,5.
- A média estimada, a razão e os intervalos de confiança (ICs) para a TAS são provenientes do modelo de regressão binomial negativa.
- Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios do ISTH.
- Sangramentos tratados = sangramentos tratados com agente de bypass
- Sangramentos totais = sangramentos tratados e não tratados com agente de bypass
- TAS = Taxa Anualizada de Sangramento; IC = Intervalo de Confiança; OD = Sob Demanda; OP = Fase Observacional; ATP = Fase de Tratamento Ativo

Análise interina do Estudo B7841007 (Coorte com inibidores)

No OLE do estudo pivotal de Fase 3, 47 pacientes receberam marstacimabe nas doses estabelecidas durante a participação no estudo B7841005 (ou seja, 150 mg ou 300 mg por via subcutânea uma vez por semana) por até 41

meses adicionais (média de 19 meses), período em que o marstacimabe demonstrou manter a eficácia a longo prazo.

Análises descritivas foram conduzidas para avaliar a profilaxia com Hymoviz[®] ao longo do tempo. A média baseada no modelo e outros resumos descritivos para a TAS dos sangramentos tratados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Taxa de sangramento anualizada com profilaxia com Hymoviz[®] ao longo do tempo em pacientes ≥12 anos de idade com inibidores do fator VIII ou fator IX

Desfecho	Intervalo de tempo durante o estudo OLE B7841007*			
	Ano 1 (N = 47)	Ano 2 (N = 32)	≥ Ano 3 (N = 14)	Geral (N = 47)
Sangramentos tratados				
TAS média (IC 95%)	1,20 (0,72, 2,02)	1,16 (0,49, 2,76)	0,42 (0,16, 1,13)	1,19 (0,72, 1,95)
TAS mediana (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)

*Os pacientes receberam Hymoviz[®] por até 41 meses adicionais (média de 19 meses) durante o B7841007.

Ano 1: Dia 1 ao Dia 365; Ano 2: Dia 366 ao Dia 730; ≥ Ano 3: Dia 731 ao corte de dados de 41 meses.

- A média estimada e os intervalos de confiança (ICs) para a TAS são provenientes do modelo de regressão binomial negativa.
- A mediana e o intervalo interquartil (IIQ), do percentil 25 ao percentil 75, para o ABR são provenientes do resumo descritivo.
- TAS = Taxa Anualizada de Sangramento; IC = Intervalo de Confiança; IIQ = Intervalo Interquartil; N = Número de pacientes que contribuíram com dados para as análises em cada intervalo de tempo.

Medidas de desfechos relacionados à saúde (Estudo B7841005 – Coorte com inibidores)

O estudo pivotal de Fase 3 avaliou os desfechos de qualidade de vida relacionados à hemofilia relatados pelos pacientes com o questionário de Qualidade de Vida Específica para Hemofilia (Haem-A-QoL), para o qual a Pontuação do Domínio de Saúde Física (ou seja, inchaços dolorosos, presença de dor nas articulações, dor ao movimento, dificuldade para caminhar longas distâncias e necessidade de mais tempo para se preparar) e a Pontuação Total (resumo de todas as pontuações) foram os desfechos de interesse definidos pelo protocolo. Para medir a mudança no estado de saúde, foi examinado o Índice de Pontuação do Questionário EuroQoL Five-Dimension Five Levels (EQ-5D-5L).

As Tabelas 7 e 8 apresentam uma comparação da mudança em relação ao valor basal aos 6 meses entre o uso profilático semanal de Hymoviz[®] durante a Fase de Tratamento Ativo e a terapia com agente de bypass sob demanda durante a Fase Observacional, na Pontuação do Domínio de Saúde Física e na Pontuação Total na Haem-A-QoL, e no Índice de Pontuação no EQ-5D-5L, respectivamente. A melhora observada com a profilaxia semanal com Hymoviz[®] foi estatisticamente significativa e clinicamente significativa em comparação com a observada com a terapia com agente de bypass sob demanda nesses desfechos.

Tabela 7. Comparação da mudança em relação ao valor basal aos 6 meses do domínio de saúde física e pontuação total do Haem-A-QoL com profilaxia com Hymoviz[®] durante ATP versus terapia prévia com agente de bypass sob demanda durante OP em pacientes ≥17 anos de idade com inibidores do fator VIII ou fator IX

	Terapia com Agente de Bypass sob Demanda durante 6 meses de OP (N = 35)	Profilaxia com Hympavzi® durante 12 meses de ATP (N = 35)
Pontuações Haem-A-QoL		
Pontuação do Domínio da Saúde Física		
Estimativa Mediana (IC 95%)	2,2 (-6,6, 11,0)	-20,8 (-29,7, -11,9)
Diferença Estimada (IC 95%)	-25,9 (-37,5, -14,2)	
Valor de p	<0,0001	
Pontuação total		
Estimativa Mediana (IC 95%)	1,5 (-2,4, 5,5)	-12,0 (-18,3, -5,7)
Diferença Estimada (IC 95%)	-13,5 (-19,8, -7,2)	
Valor de p	<0,0001	

- As escalas do Haem-A-QoL variam de 0 a 100; pontuações mais baixas refletem melhor qualidade de vida na hemofilia.
- Intervalo de confiança exato usando médias de Walsh, valor de p do teste de Wilcoxon Signed Rank. Os valores ausentes foram imputados usando métodos de imputação múltipla com base na suposição de MAR.
- ATP = Fase de Tratamento Ativo; IC = Intervalo de Confiança; OP = Fase Observacional

Tabela 8. Comparação da alteração da linha de base em 6 meses das pontuações EQ-5D-5L com profilaxia com Hymfavzi® durante ATP versus terapia prévia com agente de bypass sob demanda durante OP em pacientes ≥12 anos de idade com inibidores do fator VIII ou fator IX

	Terapia com Agente de Bypass sob Demanda durante 6 meses de OP (N = 48)	Profilaxia com Hymfavzi® Durante 12 meses de ATP (N = 48)
Pontuações EQ-5D-5L		
Pontuação do Índice		
Estimativa Mediana (IC 95%)	0,0026 (-0,0669, 0,0721)	0,1687 (0,0718, 0,2657)
Diferença Estimada (IC 95%)	0,1043 (0,0060, 0,2027)	
Valor de p	0,0377	

- Pontuações mais altas indicam melhores estados de saúde.
- Intervalo de confiança exato usando médias de Walsh, valor de p do teste de postos sinalizados de Wilcoxon. Os valores ausentes foram imputados usando métodos de imputação múltipla com base na suposição de MAR.
- ATP = Fase de Tratamento Ativo; IC = Intervalo de Confiança; OP = Fase Observacional

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.

Após pelo menos 1 ano de administração subcutânea semanal de marstacimabe em pacientes com hemofilia com e sem inibidores nos Estudos combinados B7841005/B7841007, 39 dos 167 (23,4%) pacientes ADA avaliáveis tratados com marstacimabe desenvolveram ADAs. As incidências foram de 25,2% (34/135) em adultos, 15,6% (5/32) em adolescentes, 23,5% (12/51) em pacientes com inibidores e 23,3% (27/116) em pacientes sem inibidores. ADAs foram transitórios em 67% (26/39) e persistentes em 31% (12/39) dos pacientes ADA-positivos. Os títulos de ADA foram resolvidos em 38/39 (97%) pacientes ao final do estudo. Anticorpos neutralizantes (NABs) se desenvolveram em 8/167 (4,8%; 6/116 pacientes sem inibidores e 2/51 pacientes com inibidores) pacientes ADA avaliáveis tratados com marstacimabe durante o estudo. Os NABs foram transitórios na maioria (87,5%) dos pacientes e nenhum paciente era NAB positivo no final do estudo. Embora concentrações médias de marstacimabe ligeiramente menores (aproximadamente 10%-36% menores) tenham sido relatadas em pacientes ADA-positivos em comparação com pacientes ADA-negativos, as concentrações se sobrepuseram amplamente entre esses 2 grupos e não houve efeito clinicamente significativo identificado de ADAs, incluindo NABs, na segurança ou



eficácia do marstacimabe ao longo do tratamento de 12 meses. No geral, o perfil de segurança do marstacimabe foi semelhante entre pacientes com ADAs (incluindo NAbs) e aqueles sem.

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, em pacientes com e sem inibidores 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. Aumentos esporádicos ou transitórios nos fragmentos de dímero D e protrombina 1+2 acima dos valores fisiológicos foram relatados no estudo de Fase 3, sem preocupações de segurança associadas. A terapia com marstacimabe não causa alterações clinicamente significativas em medidas padrão de coagulação, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA) e o tempo de protrombina (TP).

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

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 com e sem inibidores bem como usando uma análise farmacocinética populacional em um banco de dados composto por 287 participantes (224 pacientes com hemofilia com e sem inibidores e 63 participantes sadios) que receberam doses de marstacimabe subcutâneas (30 mg a 450 mg) ou intravenosas (150 mg e 440 mg) uma vez por semana.

O marstacimabe exibiu farmacocinética não linear com exposição sistêmica à marstacimabe, medida por ASC e $C_{\max}$, 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.

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

A razão média de acúmulo no estado de equilíbrio para marstacimabe foi de aproximadamente 4 a 5, 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 $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ e $C_{\text{med},ss}$ médias para adultos e adolescentes são mostradas na Tabela 9.

Tabela 9. Concentrações plasmáticas de marstacimabe no estado de equilíbrio em pacientes com hemofilia A e B com e sem inibidores após administração subcutânea uma vez por semana de 150 mg de marstacimabe (com uma dose de ataque subcutânea de 300 mg)

Parâmetro	Adultos sem inibidores	Adultos com inibidores	Adolescentes sem inibidores	Adolescentes com inibidores
$C_{\min,ss}$ (ng/mL)	13.200 (95,5%)	16.100 (77,9%)	30.100 (74,5%)	35.500 (69,0%)
$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	17.700 (79,6%)	21.900 (67,7%)	37.300 (65,9%)	44.700 (63,5%)
$C_{\text{med},ss}$ (ng/mL)	16.100 (84,3%)	19.800 (70,3%)	34.800 (68,7%)	41.400 (65,2%)

- Os dados são apresentados como a média aritmética (%CV).



- $C_{\min,ss}$ = concentração plasmática mínima no estado de equilíbrio; $C_{\max,ss}$ = 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 $T_{\max}$ mediano variou de 23 a 59 horas. A biodisponibilidade do marstacimabe após a administração subcutânea foi estimada em cerca de 71% por modelagem farmacocinética populacional. Não foram observadas diferenças clinicamente 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 6,0 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 0,017 L/h. Com base na análise farmacocinética populacional, espera-se que 90% do marstacimabe seja eliminado ao final de aproximadamente 1 mês após a última dose (o tempo médio para que 50% do medicamento seja eliminado é de aproximadamente 7 a 11 dias).

Estudos de interação medicamentosa

Estudos in vitro demonstraram que o marstacimabe em combinação com fator VIIar ou CCPa (em plasma de hemofilia A e B com inibidores) resultou em aumento da geração de trombina em comparação ao tratamento com marstacimabe isoladamente, sem exceder os níveis máximos de trombina alcançados em plasma não hemofílico tratado apenas com marstacimabe e, em alguns casos, dentro da faixa relatada para plasma normal não hemofílico.

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 exposição ao marstacimabe (média geométrica da ASC no estado de equilíbrio, $C_{\max}$ e $C_{\min}$) foi de 2,6 a 3,2 vezes maior em adolescentes em comparação com pacientes adultos com hemofilia; no entanto, o peso corporal é responsável pela maior parte dessas diferenças na exposição. Essas diferenças na PK não se traduziram em uma diferença clinicamente relevante nos níveis do pico de trombina do marcador farmacodinâmico derivado entre os dois grupos.

O impacto da raça (Asiáticos vs. não-Asiáticos) e do tipo de hemofilia na farmacocinética do marstacimabe após ajuste para o peso corporal não foi clinicamente relevante na população de pacientes. A depuração linear ajustada ao peso do marstacimabe foi 26% maior em participantes Asiáticos em comparação com participantes não-Asiáticos. Essa diferença não é considerada clinicamente relevante. Não há dados suficientes para avaliar potenciais diferenças na exposição ao marstacimabe em outras raças ou etnias.

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 filtragem 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 ($N = 198$; $eTFG \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou insuficiência renal leve ($N = 25$; $eTFG$ de 60 a 89 mL/min/1,73 m^2). 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 ($N = 204$; bilirrubina total e $AST \leq LSN$) ou insuficiência hepática leve ($N = 20$; 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. O marstacimabe não afetou a fertilidade quando administrado como dose repetida a ratas em doses de até 120 mg/kg/dose e uma margem de exposição de 18 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

Em estudos de desenvolvimento embriofetal, doses intravenosas semanais de marstacimabe foram administradas durante o período de organogênese em doses de até 180 mg/kg/dose em ratos e 125 mg/kg/dose em coelhos. No estudo em ratos, perda pós-implantação (letalidade embriofetal) e malformações e variações esqueléticas fetais foram observadas na ausência de toxicidade materna com 180 mg/kg/dose (17 vezes a exposição da ASC em uma dose clínica de 300 mg por via subcutânea semanalmente). Em coelhos, não foram observadas toxicidade materna nem efeitos adversos no desenvolvimento do feto em doses de até 125 mg/kg/dose (32 vezes a ASC em uma dose clínica de 300 mg por via subcutânea semanalmente).

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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

Interação medicamentosa

A coadministração de marstacimabe (50 mg/kg) com fator VIIar em ratos hemostaticamente normais foi tolerada na dose de 0,8 mg/kg de fator VIIar. A coadministração de marstacimabe (50 mg/kg) com uma dose mais alta de fator VIIar (3 mg/kg), prevista para corresponder ou exceder as exposições no estado de equilíbrio em uma dose de 270 $\mu\text{g/kg}$ foi associada a um aumento na incidência e/ou gravidade de trombos/êmbolos agudos no pulmão e no local da injeção em ratos hemostaticamente normais. A coadministração de marstacimabe (30 mg/kg) com CCPa (10-100 U/kg/dia) em ratos hemostaticamente normais resultou em níveis médios mais elevados de complexos trombina-antitrombina e volume plaquetário médio do que os observados com CCPa isoladamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos tromboembólicos

Hypavzi® é um antagonista do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas. Eventos tromboembólicos venosos e arteriais foram relatados em estudos clínicos com Hypavzi®, resultando em embolia em um participante saudável (vide item 9. Reações Adversas). Esses eventos ocorreram em indivíduos com múltiplos fatores de risco para tromboembolia. O uso de produtos inibidores da via do fator antitecidual (anti-TFPI), incluindo o marstacimabe, tem sido associado ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas em pacientes expostos a agentes hemostáticos adicionais em estreita proximidade. Hypavzi® não foi estudado em pacientes com histórico de eventos tromboembólicos anteriores (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Os seguintes pacientes podem apresentar risco aumentado de eventos tromboembólicos com o uso de Hypavzi®:

- pacientes com histórico de doença arterial coronariana, trombose venosa ou arterial ou doença isquêmica,
- pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo, incluindo, entre outros, condições genéticas pró-trombóticas (por exemplo, Fator V de Leiden), pacientes com períodos prolongados de imobilização, obesidade e tabagismo,
- pacientes que estejam apresentando uma doença aguda grave com aumento da expressão do fator tecidual (como infecção grave, sepse, trauma, lesões por esmagamento, câncer),
- pacientes em manejo no ambiente perioperatório e/ou submetidos à cirurgia (vide item 8. Posologia e Modo de Uso). No ambiente perioperatório, o uso concomitante de Hypavzi® com outros agentes hemostáticos pode potencialmente aumentar o risco de trombose.

Pacientes em risco devem ser monitorados quanto a sinais precoces de trombose, e medidas profiláticas contra tromboembolismo devem ser instituídas de acordo com as recomendações atuais e os padrões de cuidado. Interrompa a profilaxia com Hypavzi® se forem encontrados achados diagnósticos consistentes com tromboembolismo e gerencie conforme clinicamente indicado.

Os produtos de fator VIII e fator IX e agentes de bypass foram administrados com segurança para o tratamento de sangramentos excessivos em pacientes que receberam Hypavzi®. Se os produtos de fator VIII ou fator IX ou agentes de bypass forem indicados em um paciente que esteja recebendo profilaxia com Hypavzi®, será recomendada a dose efetiva mínima, de acordo com a bula do produto (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Os pacientes devem ser informados e monitorados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de eventos tromboembólicos. Em caso de suspeita de eventos tromboembólicos, Hypavzi® deve ser descontinuado e tratamento médico apropriado deve ser iniciado.

Considere o benefício e o risco de usar Hypavzi® em pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo.

Reações de hipersensibilidade

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

Aumento dos valores laboratoriais do dímero-D de fibrina e fragmentos 1+2 da protrombina

De forma consistente com seu mecanismo de ação e efeito hemostático, Hypavzi® provoca aumento dos níveis do dímero-D de fibrina e dos fragmentos 1+2 da protrombina. Foram relatados aumentos esporádicos ou transitórios desses biomarcadores acima dos valores fisiológicos, sem preocupações de segurança associadas (vide item 3. Características Farmacológicas). Níveis aumentados do dímero-D de fibrina e de fragmentos 1+2 da protrombina foram relatados em 8/167 (4,8%) e 6/167 (3,6%) de pacientes, respectivamente.



Para pacientes em uso de Hymoviz[®], esses biomarcadores de coagulação podem não ser marcadores preditivos confiáveis para a tomada de decisões clínicas em situações de suspeita de trombose, como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP).

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

Não há estudos clínicos de marstacimabe em mulheres grávidas. Foi observada toxicidade do desenvolvimento em estudos de reprodução em animais (vide item 3. Características Farmacológicas/ Toxicidade de desenvolvimento). Não se sabe se Hymoviz[®] pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida ou se ele pode afetar a capacidade de reprodução. Hymoviz[®] deve ser usado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe superar o risco para o feto.

Hymoviz[®] 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 Hymoviz[®], levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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.

Estudos farmacodinâmicos não clínicos de interação medicamentosa in vitro foram conduzidos e corroboram o uso concomitante de marstacimabe com agentes de bypass (por exemplo, fator VIIar ou CCPa) para o tratamento de hemorragias intercorrentes (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedade farmacocinéticas).

Estudos farmacodinâmicos não clínicos de interação medicamentosa in vivo, conduzidos em ratos com níveis normais de fator VIII e fator IX, também corroboram o uso concomitante de marstacimabe com fator VIIar a uma dose clínica máxima de ≤ 90 µg/kg ou CCPa a uma dose clínica máxima de 100 unidades/kg para o tratamento de hemorragias intercorrentes. Foi observado aumento da incidência e/ou gravidade de trombos/êmbolos agudos no pulmão e no local da injeção em ratos hemostaticamente normais com uma dose mais alta de rFVIIa (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas no pico de trombina plasmática em pacientes com hemofilia que estavam em tratamento profilático com marstacimabe com uso concomitante de rFVIII ou rFIX no estudo de Fase 3.



Para orientação sobre o uso de concentrados de fatores de coagulação ou agentes de bypass para o tratamento de sangramentos intercorrentes em pacientes que recebem profilaxia com marstacimabe, vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

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, **com peso corporal igual ou superior a 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

Para pacientes em dose de manutenção de 150 mg

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 de 150 mg por via subcutânea (mesmo esquema anterior à dose esquecida ou novo esquema com base na data de administração da dose esquecida).

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.

**Para pacientes em dose de manutenção de 300 mg**

Se uma ou mais doses forem esquecidas, administre uma dose o mais rápido possível e, em seguida, retome o cronograma de dosagem semanal usual de 300 mg por via subcutânea (mesmo esquema anterior à dose esquecida ou novo esquema com base na data de administração da dose esquecida).

Mudança para Hympavzi®

Mudança da terapia de substituição do fator profilático ou agentes de bypass 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) ou agentes de bypass (por exemplo, fator VIIa recombinante [fator VIIar] ou concentrado de complexo de protrombina ativado [CCPa]). Os pacientes podem iniciar Hympavzi® a qualquer momento após a descontinuação dos concentrados de fator de coagulação ou agentes de bypass.

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 outros 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 ou agentes de bypass 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 ou agentes de bypass (por exemplo, fator VIIar ou CCPa) 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 ou agentes de bypass a serem usados, se necessário, enquanto recebem profilaxia com Hympavzi®.

Ao tratar sangramentos intercorrentes com produtos contendo fator VIII ou IX ou com agentes de bypass, recomenda-se a menor dose eficaz de acordo com as informações de prescrição do produto (vide item 5. Advertências e Precauções). Por favor consulte as informações do produto para o concentrado de fator de coagulação ou agente de bypass em uso.

Para fator VIIar, recomenda-se uma dose máxima de 90 µg/kg de peso corporal por dose e uma frequência máxima de administração a cada 2 horas. Para CCPa, recomenda-se uma dose máxima de 100 unidades/kg de peso corporal em 24 horas (vide item 6. Interações Medicamentosas).

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 Hymfavzi® não foram formalmente avaliadas no ambiente cirúrgico. Os pacientes apresentaram pequenos procedimentos cirúrgicos sem interromper a profilaxia com Hymfavzi® em estudos clínicos.

Para uma cirurgia de grande porte, Hymfavzi® deve ser pausado pelo menos 7 dias antes e o tratamento iniciado conforme o padrão de cuidado local com concentrado de fator de coagulação ou agente bypass, 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 ou agente bypass para obter orientações de dosagem em pacientes com hemofilia submetidos a cirurgia de grande porte. A retomada da terapia com Hymfavzi® 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).

Indução de tolerância imunológica (ITI)

A segurança e a eficácia do marstacimabe em pacientes recebendo ITI em andamento não foram estabelecidas e não há dados disponíveis.

Tratamento em pacientes com doença grave aguda

Há experiência limitada com o uso de Hymfavzi® em pacientes com doença aguda grave. Razões para considerar uma interrupção temporária da dose de Hymfavzi® incluem a ocorrência de doença aguda grave (por exemplo, infecção grave, sepse, trauma, lesões por esmagamento, câncer) 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 Hymfavzi® (vide item 5. Advertências e Precauções). O tratamento de doença aguda grave deve ser gerenciado de acordo com o padrão de cuidados local, e a continuação do tratamento com Hymfavzi® nessa situação deve ser avaliada em relação aos potenciais riscos envolvidos. A terapia com Hymfavzi® pode ser retomada assim que o paciente se recuperar clinicamente (vide subitem Dose esquecida acima).

Método de administração

Hymfavzi® destina-se apenas para injeção subcutânea.

Hymfavzi® 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 Hymfavzi® se um médico/profissional de saúde determinar que é apropriado.

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

Hymfavzi® 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 Hymfavzi® 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 Hymfavzi® deve ser administrada em locais diferentes.

Recomenda-se alternar o local da injeção a cada aplicação. Hymfavzi® 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. Hymfavzi® não deve ser injetado em uma veia.

Durante o tratamento com Hymfavzi®, 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.

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

Hympavzi® 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®

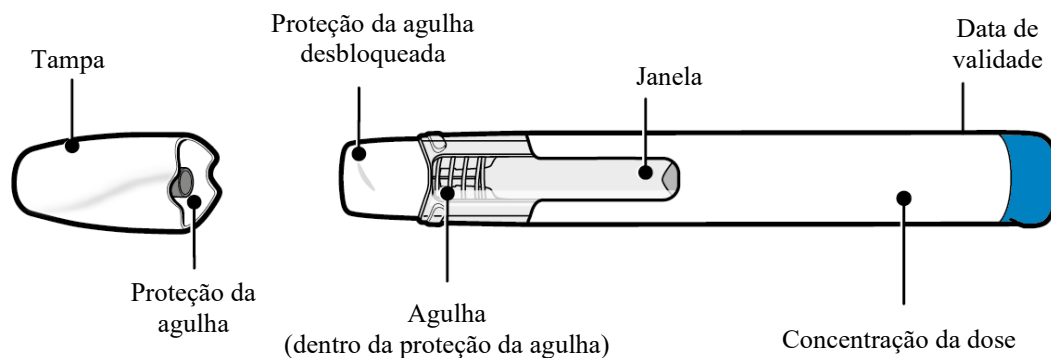
- Armazenar o Hympavzi® não utilizado em geladeira entre 2 °C a 8 °C. **Não congelar** o Hympavzi®.
- Armazenar o Hympavzi® na embalagem original para proteger da luz direta.
- Se necessário, Hympavzi® pode ser armazenado na sua embalagem original até 30 °C durante 7 dias. **Não** utilize Hympavzi® se 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®

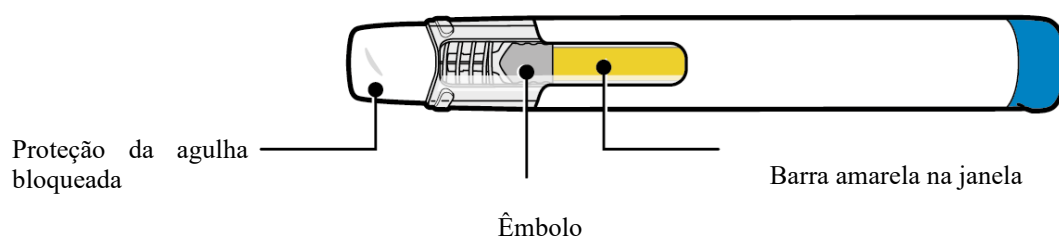
Reúna os seguintes itens em uma superfície plana e limpa:

- 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

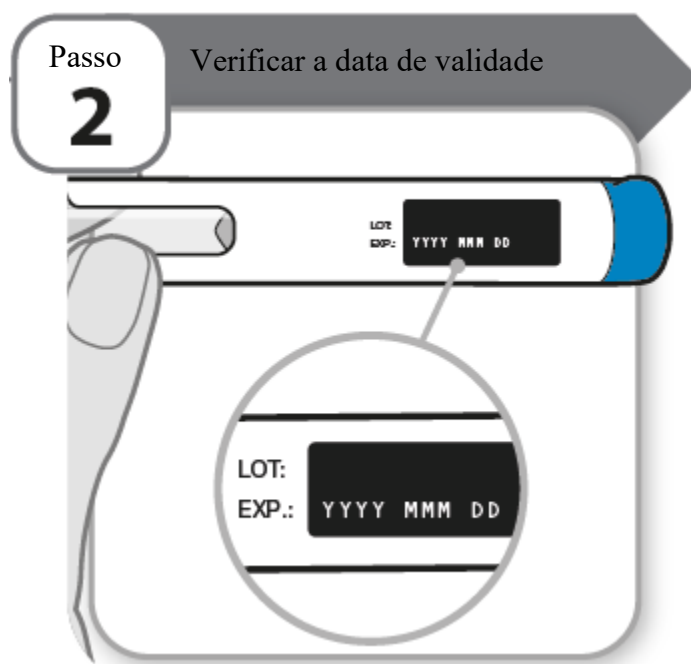
Passo 1: Preparação

- **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.

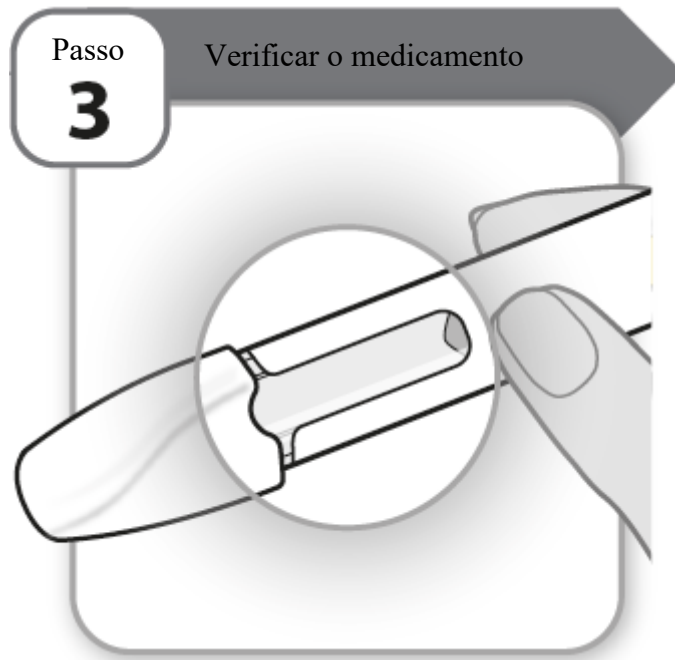
Não utilize quaisquer outros métodos para aquecer a caneta, tais como aquecer a caneta no micro-ondas ou em água quente.

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

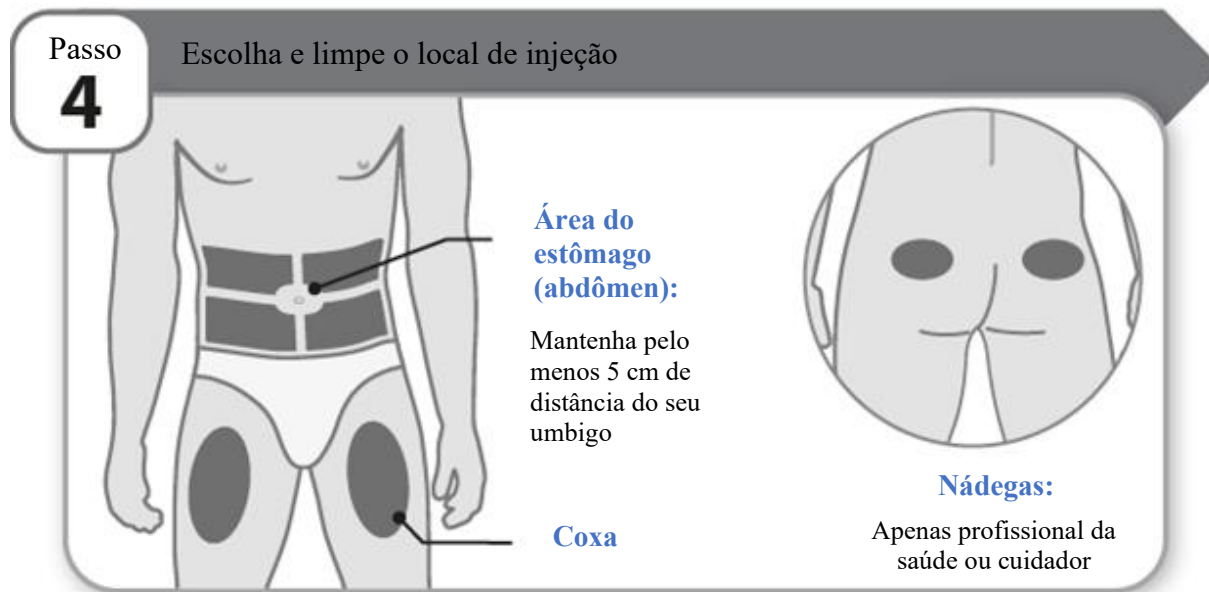


- **Observe** cuidadosamente o medicamento através da janela da caneta.
 - O medicamento deve ser límpido e incolor a amarelo claro.
 - **Não** utilize a caneta se o medicamento estiver turvo, amarelo escuro ou contiver flocos ou partículas.

Nota: É normal ver bolhas de ar na janela.

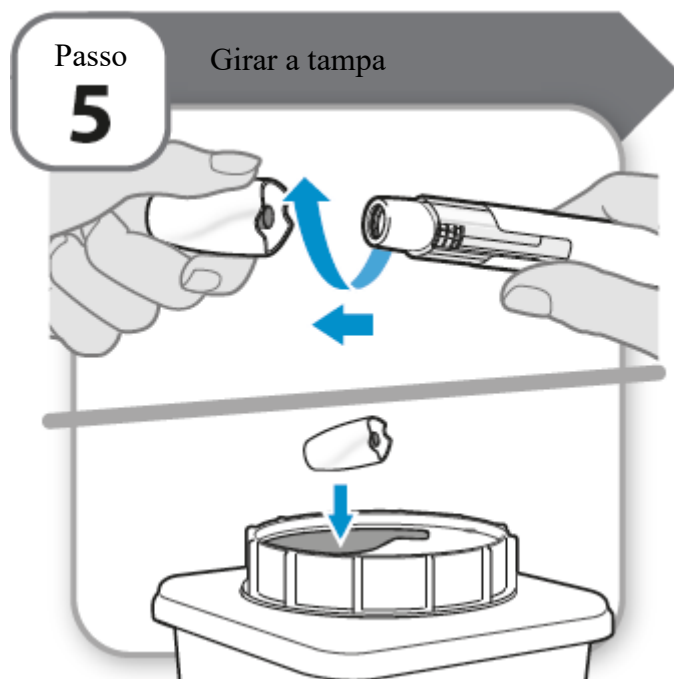
Se tiver alguma dúvida sobre este medicamento, contate o seu médico.

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. Hymoviz® 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 Hymoviz®. 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 Hymoviz® 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 Hymoviz® numa veia.
- **Não** injete Hymoviz® 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:

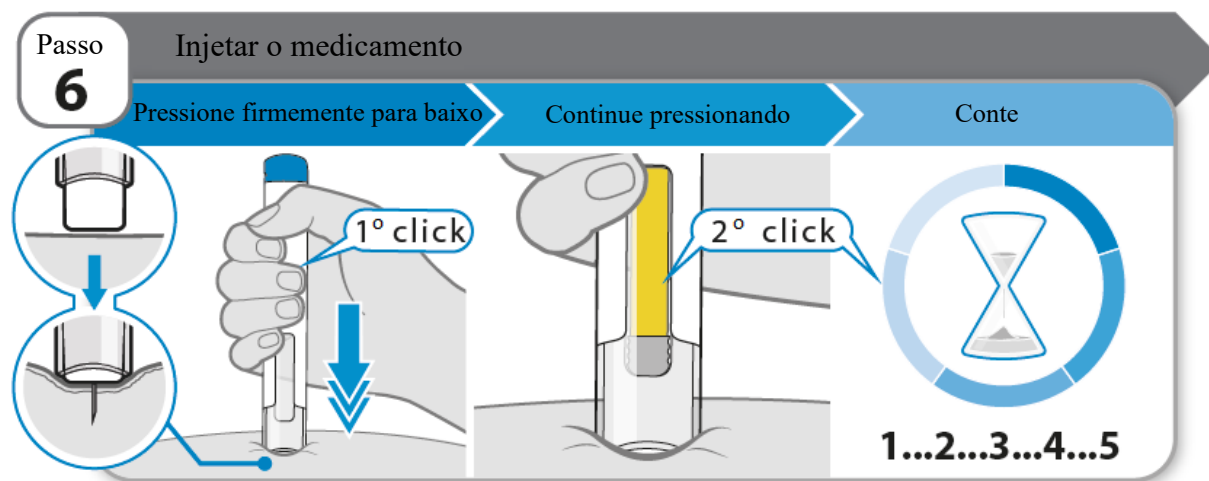
- É normal ver algumas gotas de medicamento na ponta da agulha.
- A proteção da agulha ficará dentro da tampa após remover a tampa.

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 pele enquanto a barra amarela se move pela janela. Você ouvirá um **2º clique** quando a injeção estiver **quase** concluída.

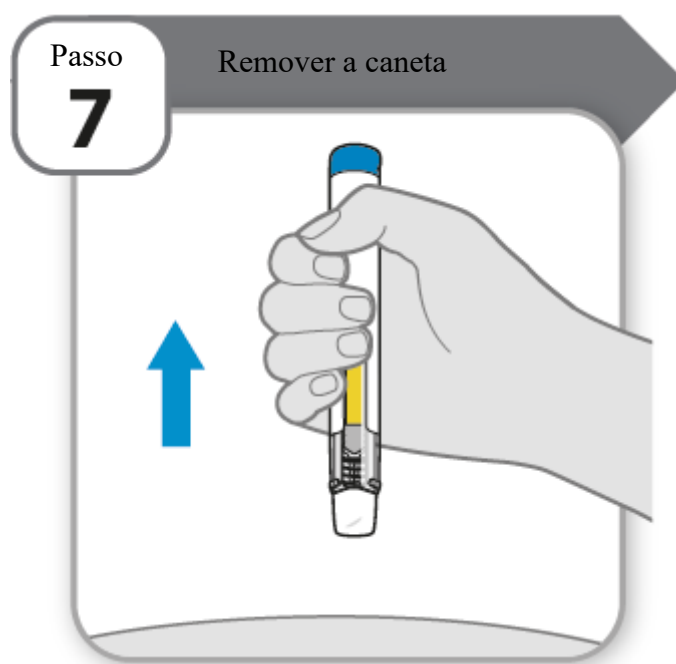
- Conte lentamente até 5 após ouvir o 2º clique para se certificar de que recebeu uma dose completa. Não remova a caneta da sua pele até ter contado lentamente até 5 após ouvir o 2º clique e até o marcador amarelo encher completamente a janela.

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 Hymovzi® 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 Hymovzi® Caneta Preenchida.

Passo 7 - Remover a caneta

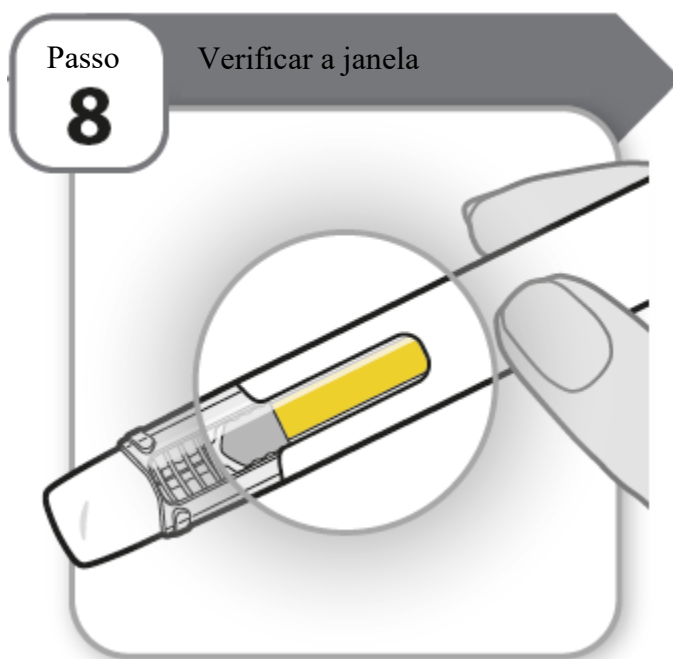


- **Remova** a caneta da pele.
 - Se você vir uma pequena gota de medicamento na sua pele, espere um pouco mais antes de retirar a caneta quando administrar a injeção seguinte.

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.

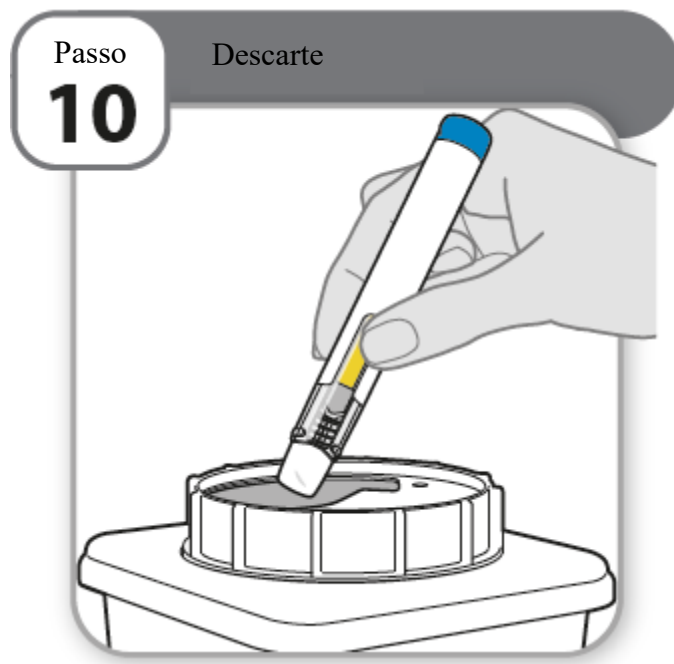
Passo 9 - Cuidados posteriores



- **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

O perfil geral de segurança do Hymfavzi® baseia-se em dados agrupados de estudos clínicos. A reação adversa medicamentosa mais grave relatada nos estudos clínicos com o Hymfavzi® foi trombose (vide abaixo e o item 5. Advertências e Precauções).

As reações adversas relatadas com mais frequência após o tratamento com Hymfavzi® foram reações no local da injeção (RLIs) (11,4%).

O perfil de segurança observado nos pacientes com inibidores foi, de modo geral, consistente com aquele observado nos pacientes sem inibidores.

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 dos pacientes que passaram do estudo BASIS para o 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 com e sem inibidores que comparassem a terapia baseada em fator ou terapia de agente de bypass à profilaxia com Hymoviz® (vide item 2. Resultados de Eficácia). Os dados do estudo de Fase 3, fase de tratamento ativo de 12 meses, refletem a exposição de 167 pacientes do sexo masculino com hemofilia A ou B com inibidores (30,5%) ou sem inibidores (69,5%) ao Hymoviz® administrado uma vez por semana. Dos 167 pacientes, 135 (80,8%) eram adultos (18 anos de idade ou mais) e 32 (19,2%) eram adolescentes (12 anos até <18 anos). Um total de 154 dos 159 pacientes que concluíram o período de tratamento de 12 meses subsequentemente se inscreveram no estudo OLE em andamento. A duração mediana total da exposição foi de 1225 dias (faixa de variação de 28 a 1659 dias).

A Tabela 10 apresenta as reações adversas ao medicamento (RAMs) em pacientes com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A ou hemofilia B com ou sem inibidores (N = 167) que receberam o regime de dosagem recomendado de Hymoviz®.

Tabela 10. 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	
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça ^a	
Distúrbios vasculares		Trombose ^b	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Prurido	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reações no local da injeção ^c		

a. Dor de cabeça é um termo agrupado que inclui enxaqueca.

b. Trombose é um termo agrupado que inclui eventos trombóticos arteriais e venosos. Trombose venosa (trombose da veia subclávia) foi relatada no estudo de extensão aberta (OLE) B7841007. Uma trombose arterial (infarto cerebral) foi relatada no estudo OLE B7841007 após o corte do banco de dados.

c. As reações no local da injeção incluem: equimose no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, hemorragia 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

Eventos tromboembólicos

Eventos tromboembólicos venosos e arteriais foram relatados em estudos clínicos com marstacimabe. Um paciente com hemofilia A sem inibidores no estudo de extensão aberto desenvolveu trombose venosa profunda (trombose da veia subclávia) após aproximadamente 3 anos de exposição ao Hymoviz®. O tratamento com Hymoviz® foi suspenso e anticoagulante foi administrado. O paciente apresentava múltiplos fatores contribuintes potenciais, incluindo mutação genética heterozigótica do Fator V de Leiden e fatores de estilo de vida (ou seja, períodos de imobilização prolongada e tabagismo).

Outro paciente com hemofilia A com inibidores no estudo de extensão aberto apresentou trombose arterial (infarto cerebral) após um procedimento cirúrgico realizado sob anestesia. O paciente havia recebido a última dose de marstacimabe 3 dias antes da cirurgia e estava em manejo perioperatório com rFVIIa. Aproximadamente 2 semanas após o início do infarto cerebral, o paciente apresentou hemorragia cerebral fatal.



No estudo B7841009 de Fase 1, um participante saudável com sarcoidose previamente não diagnosticada desenvolveu trombose venosa profunda e embolia pulmonar 9 dias após receber uma dose única de 300 mg de Hympavzi® e aproximadamente 4 semanas após receber uma segunda dose de uma vacina contra COVID-19 baseada em vetor (não mRNA) (não mais disponível para uso). O Hympavzi® foi descontinuado definitivamente, o tratamento anticoagulante foi administrado e as reações adversas foram resolvidas.

Reações no local da injeção

No total, 19 (11,4%) 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

No total, 6 (3,6%) pacientes tratados com Hympavzi® relataram erupção cutânea. Um paciente com hemofilia B grave com inibidores 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 32 pacientes adolescentes (de 12 a <18 anos de idade). O perfil de segurança de Hympavzi® 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

A dose mais alta de marstacimabe administrada em ensaios clínicos foi de 450 mg por via subcutânea, uma vez por semana, em pacientes adultos com peso > 50 kg por até 3 meses (N = 6). Este foi um grupo pequeno e o efeito de exposições elevadas a longo prazo é desconhecido. Doses superiores a 150 mg por semana para adolescentes de 12 a 17 anos com peso < 50 kg 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-Amunds – 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 13/10/2026.

HYMSOI_11

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

