

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy HyQvia to zestaw dwóch fiolek składający się z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)*

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna	100 mg
(czystość: co najmniej 98% IgG)	

Każda fiołka o pojemności 25 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka o pojemności 50 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka o pojemności 100 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka o pojemności 200 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka o pojemności 300 ml zawiera: 30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9\%$

$\text{IgG}_2 \geq 26,6\%$

$\text{IgG}_3 \geq 3,4\%$

$\text{IgG}_4 \geq 1,7\%$

Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mikrogramów/ml.

*Wytworzona z osocza od dawców ludzkich.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)

Jeden ml zawiera:

Rekombinowana hialuronidaza ludzka	160 jednostek
------------------------------------	---------------

Każda fiołka o pojemności 1,25 ml zawiera: 200 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej.

Każda fiołka o pojemności 2,5 ml zawiera: 400 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej.

Każda fiołka o pojemności 5 ml zawiera: 800 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej.

Każda fiołka o pojemności 10 ml zawiera: 1600 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej.

Każda fiołka o pojemności 15 ml zawiera: 2400 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

- Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)

rHuPH20 jest oczyszczoną glikoproteiną złożoną z 447 aminokwasów, wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

- Sód (jako chlorek i fosforan)

Całkowita zawartość sodu w rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej wynosi 4,03 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

IG 10% jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Roztwór ma pH od 4,6 do 5,1 oraz osmolalność od 240 do 300 mOsm/kg.

rHuPH20 jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Roztwór ma pH od 6,5 do 8,0 oraz osmolalność od 290 do 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z:

- zespołami pierwotnego niedoboru odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4);
- wtórnymi niedoborami odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których potwierdzono nieskuteczną produkcję przeciwciał swoistych (ang. proven specific antibody failure, PSAF)* lub stężenie IgG w surowicy wynosi < 4 g/l.

* PSAF = niemożność uzyskania co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionkę polisacharydową i polipeptydową przeciwko pneumokokom.

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) w:

- przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po ustabilizowaniu stanu pacjenta za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIG).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń układu immunologicznego.

Produkt leczniczy należy podawać drogą podskórną (sc.). Dawka i schematy dawkowania zależą od wskazań.

Może zająć potrzeba ustalenia indywidualnej dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej (PK) i odpowiedzi klinicznej. U pacjentów z nadwagą lub niedowagą może zaistnieć konieczność dostosowania dawki ustalonej w oparciu o masę ciała. Poniższe schematy dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych:

Dawkowanie

Leczenie substytucyjne w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)

Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami

Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG 6 g/l wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała na miesiąc. Odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia stacjonarnego waha się w przedziale od 2 do 4 tygodni.

Stężenia minimalne IgG należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawki w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych IgG (>6 g/l).

Zaleca się, aby na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie. Skumulowaną dawkę miesięczną IG 10% należy podzielić na dawki podawane co 1 tydzień, co 2 tygodnie itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego HyQvia.

Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną dożylną (ang. Intravenous immunoglobulin, IVIG)

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z IVIG lub pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali IVIG w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIG. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie, wydłużenie odstępu między dawkami do 4 tygodni można osiągnąć poprzez podawanie dawek przeliczonych na te same równoważniki tygodniowe.

Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podskórną (SCIG)

Początkowa dawka produktu leczniczego powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu SCIG, ale może być dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami. Pierwszą infuzję należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.

Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności (SID)

Zalecana dawka wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg mc. co 3 do 4 tygodni.

Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych IgG w połączeniu z częstością występowania zakażeń. W razie konieczności należy dostosować dawkę w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem może być konieczne zwiększenie dawki; w przypadku niewystępowania zakażenia u pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki.

Leczenie immunomodulacyjne w CIDP

Przed rozpoczęciem leczenia należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc planową dawkę przez planowy odstęp między dawkami wyrażony w tygodniach. Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi od 3 do 4 tygodni. Zalecana dawka podskórna wynosi od 0,3 do 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc, podawana w 1 lub 2 sesjach w ciągu 1 lub 2 dni.

Podczas dostosowywania dawki należy brać pod uwagę przede wszystkim odpowiedź kliniczną pacjenta. Dawka może wymagać dostosowania w celu osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. W razie pogorszenia klinicznego dawkę można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc. Jeśli pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym, może być konieczne okresowe zmniejszanie dawki w celu określenia, czy pacjent nadal potrzebuje leczenia IG.

Zaleca się stosowanie schematu zwiększania dawki, który umożliwia stopniowe zwiększanie (ang. ramp up) dawki wraz z upływem czasu, by zapewnić tolerancję produktu leczniczego przez pacjenta, aż do osiągnięcia pełnej dawki. W pierwszej i drugiej infuzji w okresie zwiększania dawki należy stosować obliczoną dawkę produktu HyQvia i zalecane odstępy czasu między poszczególnymi dawkami. W zależności od decyzji lekarza prowadzącego u pacjentów, dobrze tolerujących pierwsze dwie infuzje, można przy podawaniu kolejnych infuzji stopniowo zwiększać dawki i odstępy czasu między dawkami, uwzględniając objętość i całkowity czas infuzji. Można rozważyć przyspieszone zwiększanie dawki, jeżeli pacjent toleruje objętość wstrzyknięć podskórnych i pierwsze dwie infuzje.

Dawki nieprzekraczające 0,4 g/kg m. c. mogą być podawane bez schematu zwiększania dawki, pod warunkiem dostatecznej tolerancji przez pacjenta.

Pacjenci muszą przyjmować stabilne dawki* IVIG. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc ostatnią dawkę IVIG przez odstęp między dawkami IVIG wyrażony w tygodniach. Produkt należy podawać w tej samej dawce początkowej i z tą samą częstością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIG u danego pacjenta. Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi 4 tygodnie. W przypadku pacjentów otrzymujących dawkę IVIG z mniejszą częstością (rzadziej niż raz na 4 tygodnie) odstęp między dawkami można zmienić na 4 tygodnie przy utrzymaniu tej samej równoważnej dawki miesięcznej IgG.

Zgodnie z poniższą tabelą należy podać obliczoną dawkę jednotygodniową (pierwsza infuzja) po upływie dwóch tygodni od ostatniej infuzji IVIG. Po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki należy podać kolejną równoważną dawkę tygodniową (druga infuzja). Okres zwiększania dawki może trwać do 9 tygodni (Tabela 1), w zależności od odstępu między dawkami i tolerancji.

**(Przy zmienności odstępu między poszczególnymi infuzjami IgG u danego pacjenta wynoszącej do ± 7 dni lub wielkości równoważnej dawki miesięcznej wynoszącej do $\pm 20\%$ dawka jest uważana za stabilną).*

Tabela 1: Zalecany schemat zwiększania dawki podawanej w infuzji przy zmianie leczenia z IVIG na HyQvia

Tydzień*	Numer infuzji	Odstęp między dawkami	Przykład dla 100 g co 4 tygodnie
1	Brak infuzji		
2	1. infuzja	dawka co tydzień	25 g
3	2. infuzja	dawka co tydzień	25 g
4	3. infuzja	dawka co 2 tygodnie	50 g
5	Brak infuzji		
6	4. infuzja	dawka co 3 tygodnie	75 g
7	Brak infuzji		
8	Brak infuzji		
9	5. infuzja	dawka co 4 tygodnie	100 g (osiągnięcie pełnej dawki)

* Pierwsza infuzja rozpoczyna się po upływie dwóch tygodni od ostatniej dawki IVIG.

W danym dniu infuzji maksymalna objętość infuzji nie powinna przekraczać 1200 ml u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg lub 600 ml u pacjentów o masie ciała < 40 kg. Jeżeli maksymalny dobowy limit dawki miałby zostać przekroczony lub pacjent nie toleruje danej objętości infuzji, dawka może zostać podana na przestrzeni kilku dni w dawkach podzielonych przy zachowaniu odstępu 48-72 godzin między dawkami, by umożliwić wchłonięcie podawanego w infuzji płynu w miejscu(-ach) infuzji. Dawka może zostać podana w maksymalnie 3 miejsca infuzji, przy maksymalnej objętości infuzji wynoszącej 600 ml na jedno miejsce (lub w zależności od tolerancji). Przy podawaniu dawki w trzech miejscach maksymalna objętość infuzji wynosi 400 ml na miejsce podania.

Dzieci i młodzież

Leczenie substytucyjne

Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych. Dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Leczenie immunomodulacyjne

Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych. Dawkowanie jest zależne od obliczonej równoważnej dawki tygodniowej i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do podania podskórnego. Nie podawać dożylnie.

Każda fiolka IG 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rHuPH20 (patrz punkt 6.5). Niezależnie od tego, czy pacjentowi podano całą zawartość fiolki IG 10% czy też jej część, należy podać całą zawartość fiolki z rHuPH20.

Oba składniki produktu leczniczego należy podawać po kolei z użyciem tej samej igły do wstrzyknięć podskórnych, rozpoczynając od podania rHuPH20, a następnie podając IG 10%.

Przykład: pacjentowi przepisano 110 gramów (g) produktu HyQvia. Będzie to wymagało użycia 3 fiolek po 30 g i jednej fiolki 20 g, by uzyskać łączną dawkę 110 g/1100 ml składnika IG 10% produktu HyQvia. Objętość rHuPH20 wyniesie: $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Jeżeli dawka jest większa niż 120 g, produkt HyQvia może zostać podany w ciągu kilku dni w dawkach podzielonych przy zachowaniu odstępu 48 do 72 godzin między dawkami, by umożliwić wchłonięcie podawanego w infuzji płynu w miejscu(-ach) infuzji.

Podczas lub po zakończeniu podskórnego podawania immunoglobulin, w tym produktu HyQvia, może wystąpić wyciek z miejsca infuzji. Należy rozważyć użycie dłuższych igieł (12 mm lub 14 mm) i (lub) wykorzystanie więcej niż jednego miejsca infuzji. Każdej zmiany rozmiaru igły należy dokonać pod nadzorem lekarza.

Leczenie domowe

W przypadku stosowania infuzji podskórnej produktu leczniczego HyQvia w ramach leczenia domowego leczenie powinien rozpoczynać i monitorować lekarz mający doświadczenie w instruowaniu pacjentów na temat leczenia w warunkach domowych. Pacjenta lub opiekuna trzeba poinstruować w zakresie technik prowadzenia infuzji, stosowania pompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej, prowadzenia dziennika leczenia, rozpoznawania możliwych ciężkich działań niepożądanych oraz środków, jakie należy zastosować w przypadku ich wystąpienia.

Produkt HyQvia można podać w pełnej dawce terapeutycznej w maksymalnie trzy miejsca infuzji co maksymalnie cztery tygodnie. Należy dostosować częstotliwość i liczbę miejsc infuzji, uwzględniając objętość, całkowity czas infuzji i tolerancję, aby pacjent za każdym razem otrzymywał równoważną dawkę tygodniową. W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta należy podać pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie kontynuować schemat dawkowania, jeśli to konieczne.

Infuzja przy użyciu urządzenia

Infuzję składnika IG 10% należy wykonywać przy użyciu pompy. rHuPH20 można podawać ręcznie lub przy użyciu pompy. Aby umożliwić pacjentom podawanie infuzji z szybkością przepływu 300 ml/godz./miejsce infuzji, może być wymagana igła o rozmiarze 24G. Jeżeli jednak dopuszczalne są mniejsze prędkości przepływu, można użyć igieł o mniejszych średnicach. Do pobrania zawartości z fiolki z rHuPH20 o pojemności 1,25 ml należy użyć igły w rozmiarze 18–22 G, aby zapobiec wpełnieniu lub uszkodzeniu korka; w przypadku wszystkich innych wielkości fiolek do pobrania zawartości fiolki można użyć igły lub urządzenia bezigłowego.

Miejsce infuzji

Sugerowanymi miejscami infuzji produktu leczniczego są środkowa i górna część brzucha i uda. W przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji powinny się one znajdować po przeciwnych stronach ciała. W przypadku stosowania trzech miejsc infuzji powinny one znajdować się w odległości co najmniej 10 cm od siebie. Należy unikać wypukłości kostnych lub obszarów z bliznami. Produktu nie należy wstrzykiwać w obszarze zakażenia lub ostrego stanu zapalnego ani też w sąsiedztwie takiego obszaru ze względu na ryzyko rozprzestrzenienia się miejscowego zakażenia. Należy unikać odległości co najmniej 5 cm od pępka.

Szybkość infuzji

Zaleca się, aby składnik zawierający rHuPH20 podawać ze stałą szybkością i nie zwiększać szybkości podawania IG 10% powyżej zalecanych wartości, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię produktem leczniczym HyQvia.

W pierwszej kolejności podaje się pełną dawkę roztworu rHuPH20 z szybkością od 1 do 2 ml/minutę (lub 60 ml/godz. do 120 ml/godz.) na miejsce infuzji lub w zależności od tolerancji. W ciągu 10 minut od zakończenia infuzji rHuPH20 należy rozpocząć infuzję pełnej dawki IG 10% na miejsce infuzji za pomocą tego samego zestawu igieł do podań podskórnych.

Zaleca się stosowanie następujących szybkości infuzji IG 10% na miejsce infuzji:

Tabela 2: Zalecane szybkości infuzji IG 10% na miejsce infuzji

	Pacjenci < 40 kg		Pacjenci ≥ 40 kg	
Odstęp/minuty	Pierwsze 2 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Pierwsze 2 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Pozostała część infuzji	80	160	240	300

Jeśli pacjent będzie tolerował początkowe infuzje w pełnej dawce i przy maksymalnej szybkości podawania, można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości przy kolejnych infuzjach według uznania lekarza i pacjenta.

Instrukcja dotycząca sposobu postępowania z produktem leczniczym i przygotowania go przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego HyQvia nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Nadwrażliwość na substancję czynną (IgG) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, w szczególności w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciw IgA.

Stwierdzona układowa nadwrażliwość na hialuronidazę lub rHuPH20.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przypadkowe podanie produktu leczniczego HyQvia do naczynia krwionośnego może spowodować wystąpienie wstrząsu u pacjenta.

Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. W trakcie wykonywania infuzji pacjentów należy dokładnie monitorować, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię.

Pewne działania niepożądane mogą występować ze zwiększoną częstością u pacjentów przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu zawierającego immunoglobulinę ludzką normalną bądź jeśli nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji.

Potencjalnym powikłaniom można zwykle zapobiec poprzez:

- początkowo powolną infuzję produktu (patrz punkt 4.2);
- upewnienie się, że przez cały czas trwania infuzji pacjenci są dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów. Szczególnie dotyczy to pacjentów nieleczonych wcześniej immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas inny produkt immunoglobulinowy oraz tych, u których nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji. Powinni oni być monitorowani w trakcie pierwszej infuzji oraz przez pierwszą godzinę po jej zakończeniu w celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych.

Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez okres co najmniej 20 minut po zakończeniu infuzji.

W przypadku prowadzenia leczenia w warunkach domowych pacjent będzie miał wsparcie innej odpowiedzialnej osoby, która pomoże wprowadzić leczenie ewentualnych działań niepożądanych lub wezwie pomoc w przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego. Pacjenci samodzielnie przyjmujący produkt leczniczy w warunkach domowych i (lub) ich opiekunowie powinni również zostać przeszkoleni pod kątem wykrywania wczesnych objawów reakcji nadwrażliwości.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania leku lub przerwać wlew. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych. W przypadku wstrząsu należy natychmiast przerwać infuzję i zastosować u pacjenta leczenie przeciwwstrząsowe.

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono występowania przewlekłych zmian skórnych. Pacjentom należy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszelkich przewlekłych stanów zapalnych, guzków i stanów zapalnych występujących w miejscu infuzji i utrzymujących się dłużej niż przez kilka dni.

Nadwrażliwość na IG 10%

Przypadki prawdziwych reakcji nadwrażliwości są rzadkie. Mogą one wyjątkowo wystąpić u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw IgA, u których należy podczas leczenia zachować szczególną ostrożność. Pacjenci z przeciwciałami przeciw IgA, u których leczenie SCIG jest jedyną opcją terapeutyczną, powinni być leczeni produktem HyQvia tylko w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywoływać spadek ciśnienia tętniczego krwi z reakcją anafilaktyczną nawet u pacjentów tolerujących wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

- W przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek reakcji alergicznych produkt leczniczy powinien być podawany tylko pod warunkiem dostępności leczenia wspomagającego na wypadek wystąpienia reakcji zagrażających życiu.
- Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach anafilaksji i (lub) nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech i niedociśnienie tętnicze).
- W zależności od stopnia ciężkości reakcji oraz obowiązującej praktyki medycznej tego typu reakcjom można zapobiegać, stosując premedykację.
- Stwierdzona reakcja anafilaktyczna lub ciężka nadwrażliwość na immunoglobulinę ludzką powinna zostać odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta.

Nadwrażliwość na rHuPH20

Wszelkie podejrzenia wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych po podaniu rHuPH20 wymagają natychmiastowego przerwania infuzji i zastosowania w razie potrzeby standardowego leczenia.

Immunogenność rHuPH20

U pacjentów otrzymujących produkt HyQvia w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki wytwarzania przeciwciał niemających działania neutralizującego oraz neutralizujących przeciw rHuPH20. Istnieje możliwość reakcji krzyżowej takich przeciwciał z endogenną hialuronidazą, której ekspresję stwierdza się w jądrach, najądrach i nasieniu dorosłych mężczyzn. Nie wiadomo, czy te przeciwciała mają jakiegokolwiek znaczenie kliniczne u ludzi (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiązało się występowaniem tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Przed podaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy zachować ostrożność u pacjentów z występującymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (takich jak pacjenci w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem, cukrzycą oraz chorobą naczyniową lub epizodami zakrzepowymi w wywiadzie, z nabytą lub dziedziczną trombofilią, po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią, ze schorzeniami zwiększającymi lepkość krwi). Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakrzepicy i ocenić lepkość krwi u pacjentów, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej lepkości krwi. Zakrzepica może wystąpić również w przypadku, gdy nie występują znane czynniki ryzyka.

Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne oraz ból w klatce piersiowej i zalecić zgłoszenie się do lekarza natychmiast po pojawieniu się objawów.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobulinowe zawierają przeciwciała wobec grup krwi (np. A, B, D) mogące zachowywać się jak hemolizyny. Przeciwciała te wiążą się z epitopami krwinek czerwonych, co można wykryć na podstawie dodatniego wyniku w bezpośrednim teście antyglobulinowym (DAT, [test Coombsa]), i rzadko mogą powodować hemolizę. Pacjenci przyjmujący produkty immunoglobulinowe powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z leczeniem IVIG oraz SCIG zgłaszano przypadki zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS); do wystąpienia objawów z reguły dochodziło w okresie od kilku godzin do 2 dni po podaniu immunoglobuliny. Należy poinformować pacjentów o pierwszych objawach, do których należą silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. Przerwanie leczenia immunoglobuliną może spowodować w ciągu kilku dni remisję zespołu AMS bez dalszych następstw. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdzano pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w związku z zastosowaniem IVIG w wysokich dawkach (2 g/kg). Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

Wpływ na badania serologiczne

Przejściowe zwiększenie stężeń różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjenta po infuzji immunoglobulin może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom powierzchniowym erytrocytów (np. A, B, D) może mieć wpływ na wyniki niektórych badań serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Podawanie produktu leczniczego może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tydzień po wlewie produktu.

Czynniki zakaźne

Immunoglobulina ludzka normalna oraz ludzka albumina surowicy (stabilizator rHuPH20) są wytwarzane z ludzkiego osocza. Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego należą: dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobrań i puli osocza na swoiste markery zakażenia, skuteczne metody dezaktywacji/usuwania wirusów w trakcie procesu wytwarzania. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych przygotowanych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo ujawnionymi wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), a także bezotoczkowych wirusów zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19.

Istnieją przekonujące dowody kliniczne na nieprzeniesienie wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 z immunoglobulinami. Uważa się także, że zawartość przeciwciał odgrywa istotną rolę w zapewnieniu ochrony przed wirusami.

Zawartość sodu

Składnik IG 10% uznaje się za wolny od sodu. rHuPH20 zawiera następujące ilości sodu (mg) na fiolkę:

1,25 ml zawiera 5,0 mg sodu.

2,5 ml zawiera 10,1 mg sodu.

5 ml zawiera 20,2 mg sodu.
10 ml zawiera 40,3 mg sodu.
15 ml zawiera 60,5 mg sodu.

Odpowiada to od 0,25 do 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirusy odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej, przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Przed podaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami powinien upłynąć okres 3 miesięcy od podania niniejszego produktu leczniczego. W przypadku szczepionki przeciwko odrze wspomniane zmniejszenie skuteczności jej działania może utrzymywać się do 1 roku. W związku z tym należy sprawdzać poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno dorosłych jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono do tej pory badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w czasie ciąży; dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Dziewięć kobiet leczonych kiedykolwiek produktem HyQvia zostało włączonych do prospektywnego, niekontrolowanego, wielośrodkowego Rejestru Ciąg, po dopuszczeniu produktu do obrotu (badanie 161301). Spośród 8 ciąg o znanym przebiegu, było 8 żywych urodzeń z prawidłową punktacją w skali APGAR. Nie odnotowano żadnych powikłań porodowych. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z tym produktem leczniczym. U czterech (4) matek przeprowadzono badania na obecność przeciwciał wiążących lub neutralizujących anty-rHuPH20 i nie wykryto żadnych przeciwciał.

Wykazano, że produkty immunoglobulinowe przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka.

Prowadzono badania na myszach i królikach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję i rozwój z użyciem rHuPH20. Z przeciwciałami anty-rHuPH20 nie powiązano żadnych reakcji niepożądanych. W tych badaniach matczyne przeciwciała przeciwko rHuPH20 były przekazywane potomstwu w łonie matki. Wpływ przeciwciał przeciwko rHuPH20 będącej składnikiem tego produktu leczniczego na zarodki ludzkie lub rozwój płodu nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami wnikającymi przez śluzówkę. Jedno niemowlę objęte Rejestrem Ciąg (badanie 161301)

było karmione piersią. Wszystkie działania niepożądane zostały zgłoszone jako niezwiązane z wcześniejszym lub obecnym leczeniem produktem leczniczym HyQvia.

Płodność

Obecnie nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące wpływu tego produktu leczniczego na płodność.

Doświadczenie kliniczne z immunoglobulinami wskazuje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu IG 10% na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu rHuPH20 na reprodukcję przy dawkach stosowanych do wspomagania podawania IG 10% (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być obniżona w przypadku niektórych działań niepożądanych związanych z tym produktem leczniczym, np. zawrotów głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

IG 10%

Mogą sporadycznie występować działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból w odcinku lędźwiowo-krzyżowym.

W rzadkich przypadkach immunoglobuliny ludzkie normalne mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu.

Miejscowe reakcje w miejscu infuzji: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe rozgrzanie, swędzenie, zasinienie i wysypka mogą występować często.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, przemijających reakcji hemolitycznych, podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy i (lub) ostrej niewydolności nerek, patrz punkt 4.4.

Rzadko po produktach IVIG oraz SCIG obserwowano reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny oraz zakrzepica żył głębokich.

Informacje na temat bezpieczeństwa w kontekście ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych przedstawiono w punkcie 4.4.

rHuPH20

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu do obrotu rHuPH20 w podobnych postaciach podawanych podskórnie w celu ułatwienia rozprowadzenia i wchłaniania podawanych podskórnie płynów lub produktów leczniczych były łagodne reakcje w miejscu infuzji, takie jak rumień i ból. Reakcją zgłaszaną najczęściej w związku z podskórnym podawaniem dużych objętości płynów był obrzęk.

Przeciwciała przeciw rHuPH20

U 13 spośród 83 osób biorących udział w podstawowym badaniu dotyczącym pierwotnego niedoboru odporności (PID) w co najmniej jednym oznaczeniu w trakcie badania wykryto przeciwciała zdolne do wiązania rHuPH20. Przeciwciała nie miały zdolności neutralizacji rHuPH20. Nie wykazano żadnych czasowych zależności między reakcjami niepożądanymi a obecnością przeciwciał anty-rHuPH20. Nie stwierdzono zwiększenia częstości lub ciężkości reakcji niepożądanych u pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciw rHuPH20.

W badaniach klinicznych dotyczących CIDP, które obejmowały 289 pacjento-lat obserwacji, co najmniej jeden przypadek wykrycia przeciwciał wiążących anty-rHuPH20 stwierdzono łącznie u 16 ze 132 pacjentów, którzy otrzymali rHuPH20. U dwóch pacjentów pojawiły się przeciwciała neutralizujące anty-rHuPH20. Nie odnotowano żadnych problemów dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa w związku z wystąpieniem przeciwciał wiążących lub neutralizujących.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego HyQvia oceniano u 228 pacjentów, którzy otrzymali łącznie 7 287 infuzji w ramach 6 badań klinicznych. Obejmowały one 4 badania kliniczne (160602, 160603, 160902 i 161101) z udziałem 124 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy otrzymali 3 202 infuzje, oraz 2 badania kliniczne (161403 Epoch 1 i 161505) z udziałem 104 pacjentów z CIDP, którzy otrzymali 4 085 infuzji produktu leczniczego HyQvia.

Przedstawiona niżej tabela jest zgodna z MedDRA (27.1) klasyfikacją układów i narządów (SOC) i poziomem terminu preferowanego).

Częstości występowania określono z użyciem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych (ADR) na wlew zaobserwowana u pacjentów leczonych produktem HyQvia w badaniach klinicznych (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 i 161505) lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, częstość zgłaszania na pacjenta lub na infuzję.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość na pacjenta N = 228	Częstość na infuzję N = 7 287
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Nieznana	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość na pacjenta N = 228	Częstość na infuzję N = 7 287
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
	Migrena	Często	Niezbyt często
	Parestezje	Często	Niezbyt często
	Uczucie pieczenia	Często	Niezbyt często
	Drżenia	Często	Rzadko
	Incydent naczyniowo-mózgowy i udar niedokrwieny	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Tachykardia i tachykardia zatokowa	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze i podwyższone ciśnienie krwi	Bardzo często	Niezbyt często
	Niedociśnienie tętnicze	Często	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	Często
	Ból brzucha (w podbrzuszu, w nadbrzuszu i tkliwość uciskowa)	Bardzo często	Niezbyt często
	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
	Rozdęcie brzucha	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często	Niezbyt często
	Świąd	Często	Niezbyt często
	Wysypka, Wysypka rumieniowa, plamista, plamisto-grudkowa i grudkowa)	Często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często	Niezbyt często
	Nadmierna potliwość	Często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często	Niezbyt często
	Ból stawów	Bardzo często	Niezbyt często
	Dyskomfort i ból w kończynach	Często	Niezbyt często
	Bóle pleców	Często	Niezbyt często
	Sztywność stawów	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często	Niezbyt często
	Ból w pachwinie	Często	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Hemosyderynuria	Często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje miejscowe (ogółem)	Bardzo często	Bardzo często
	- Dyskomfort w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia i tkliwość	Bardzo często	Często
	- Rumień w miejscu infuzji i rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Często
	- Obrzęk w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu infuzji, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia i obrzmienie (miejscowe)	Bardzo często	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość na pacjenta N = 228	Częstość na infuzję N = 7 287
	- Świąd w miejscu infuzji, świąd w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wkłucia i świąd sromu i pochwy	Bardzo często	Często
	- Reakcja w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	- Zasinienie w miejscu infuzji, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu infuzji, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu infuzji i zasinienie w miejscu wkłucia naczyniowego	Często	Niezbyt często
	- Reakcja w miejscu infuzji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i reakcja w miejscu wkłucia	Często	Niezbyt często
	- Guz w miejscu infuzji, guz w miejscu wstrzyknięcia i guzek w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	- Przebarwienie w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	- Wysypka w miejscu infuzji i wysypka w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	- Stwardnienie w miejscu infuzji i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	- Uczucie ciepła w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	- Parestezje w miejscu infuzji i parestezje w miejscu wstrzyknięcia	Często	Rzadko
	- Stan zapalny w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	- Wyciek w miejscu infuzji*	Nieznana	Nieznana
	Uczucie ciepła i gorączka	Bardzo często	Często
	Objawy grypopodobne*	Nieznana	Nieznana
	Astenia, zmęczenie, letarg i złe samopoczucie	Bardzo często	Często
	Dreszcze	Często	Niezbyt często
	Obrzęki, obrzęki obwodowe i obrzmienie (ogólnoustrojowe)	Często	Niezbyt często
	Miejscowy obrzęk, obrzmienie obwodowe i obrzęk skóry	Często	Niezbyt często
	Obrzęki grawitacyjne, obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny i obrzęk sromu i pochwy	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa i dodatni wynik testu Coombsa	Często	Rzadko

* Działania niepożądane zaobserwowane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęstsze miejscowe reakcje obserwowane w podstawowych badaniach klinicznych obejmują ból w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji. Większość reakcji miejscowych miała łagodne nasilenie i samoograniczający charakter. W badaniach dotyczących pierwotnych niedoborów odporności odnotowano dwa przypadki ciężkich miejscowych działań niepożądanych (ból w miejscu infuzji i obrzmienie w miejscu infuzji), a w badaniach dotyczących CIDP wystąpiły 4 przypadki o ciężkim nasileniu (wynaczynienie w miejscu infuzji, stan zapalny w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji i reakcja w miejscu infuzji). W badaniach dotyczących pierwotnych

niedoborów odporności stwierdzono dwa przypadki przemijającego obrzęku narządów płciowych, w tym jeden uznany za ciężki, będące wynikiem dyfuzji produktu leczniczego z miejsca infuzji zlokalizowanego na brzuchu. W badaniach dotyczących CIDP wystąpił jeden przypadek obrzęku narządów płciowych o łagodnym nasileniu (obrzemień penisu). Nie zaobserwowano zmian skórnych, które nie ustąpiły w trakcie badania klinicznego.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności (PID)

W podstawowym badaniu klinicznym 160603 u 2 z 24 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży całkowity poziom przeciwciał anty-rHuPH20 był równy lub wyższy niż 1:160. U żadnego nie wykryto przeciwciał neutralizujących.

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu fazy IV prowadzonym w Europie oceniano 42 uczestników z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat), którzy byli wcześniej leczeni immunoglobulinami (badanie 161504). Nie zidentyfikowano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U żadnego uczestnika nie stwierdzono obecności przeciwciał wiążących anty-rHuPH20 (miano ≥ 160). Stwierdzono, że produkt leczniczy HyQvia był bezpieczny i tolerowany przez dzieci i młodzież (w wieku od 2 do <18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności.

Wyniki badań klinicznych wskazywały, że profil bezpieczeństwa, obejmujący charakter, częstość występowania, ciężkość oraz odwracalność reakcji niepożądanych, jest podobny u dorosłych i u dzieci.

CIDP

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających produkt HyQvia u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z CIDP.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pierwotny niedobór odporności

Badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (161302 (UE), 161406 (USA)) objęły odpowiednio 15 i 77 uczestników w podeszłym wieku. W ujęciu ogólnym nie zaobserwowano istotnych różnic w kontekście bezpieczeństwa pomiędzy uczestnikami z pierwotnym niedoborem odporności w wieku powyżej 65 lat a uczestnikami w wieku od 18 do 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane skutki przedawkowania produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, do podania pozanaczyniowego, kod ATC: J06BA01.

Mechanizm działania

Składnik IG 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. rHuPH20 ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IG 10%.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza ludzkiego pochodzącego z co najmniej 1 000 donacji. Rozkład podklas IgG jest ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki immunoglobuliny ludzkiej normalnej mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia IgG do prawidłowego zakresu. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, ale obejmuje działanie immunomodulacyjne.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest rozpuszczalną, rekombinowaną postacią hialuronidazy ludzkiej, która zwiększa przepuszczalność tkanki podskórnej poprzez okresową depolimeryzację hialuronianu. Hialuronian jest polisacharydem występującym w macierzy międzykomórkowej w tkance łącznej. Hialuronian jest depolimeryzowany przez naturalnie występujący enzym hialuronidazę. W przeciwieństwie do stabilnych strukturalnie składników macierzy śródmiąższowej hialuronian ma bardzo szybki obrót, a jego okres półtrwania wynosi około 0,5 doby. rHuPH20 zawarta w produkcie HyQvia działa miejscowo. Działanie hialuronidazy jest odwracalne i przepuszczalność tkanki podskórnej wraca do normy w ciągu 24 do 48 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pierwotne niedobory odporności

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego HyQvia oceniono w badaniu klinicznym III fazy (160603) z udziałem 83 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności. Pacjentom podawano produkt leczniczy w odstępach 3- lub 4-tygodniowych przez okres 12 miesięcy (po krótkim okresie stopniowego zwiększania szybkości). Dawka produktu leczniczego była wyznaczana na podstawie wcześniejszego leczenia z użyciem IG 10% w podaniu dożylnym (od 320 do 1 000 mg/kg masy ciała/4 tygodnie) i była indywidualnie dostosowywana w celu zapewnienia odpowiednich poziomów IgG przez cały czas trwania badania.

Wyniki badania wykazały roczny wskaźnik zweryfikowanych ostrych ciężkich zakażeń bakteryjnych w trakcie podawania produktu leczniczego HyQvia na poziomie 0,025 (górna granica jednostronnego 99-procentowego przedziału ufności: 0,046). Ogólny odsetek zakażeń w trakcie podawania produktu leczniczego HyQvia był niższy niż w trzymiesięcznym okresie dożylnego podawania IG 10%: estymacja punktowa odsetka wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wyniosła 2,97 (95% CI: 2,51–3,47) dla produktu leczniczego HyQvia i 4,51 (95% CI: 3,50–5,69) dla dożylnych infuzji IG 10%.

Niemal wszyscy uczestnicy byli w stanie utrzymać taki sam odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego HyQvia jak przy podaniu dożylnym. Siedemdziesięcioro ośmiu (78) spośród 83 (94%) pacjentów osiągnęło ten sam schemat dawkowania raz na 3 lub 4 tygodnie, zaś w jednym przypadku doszło do skrócenia częstości podawania z 4 do 3 tygodni, w jednym — z 4 do 2 tygodni i jednym — z 3 do 2 tygodni (2 pacjentów wycofało się z badania w okresie stopniowego zwiększania szybkości infuzji).

Mediana liczby miejsc infuzji produktu leczniczego HyQvia w miesiącu wyniosła 1,09, co było wartością nieznacznie niższą niż mediana miejsc dożylnych infuzji IG 10% w omawianym badaniu (1,34) i znacznie niższą niż mediana liczby miejsc infuzji w badaniu dotyczącym podskórnego podawania IG 10% (21,43).

Sześćdziesięciu sześciu (66) pacjentów, którzy ukończyli podstawowe badanie fazy III, wzięło udział w badaniu rozszerzonym (160902) w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu leczniczego HyQvia w pierwotnym niedoborze odporności. Ogólna łączna ekspozycja pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w obu badaniach wynosiła 187,69 pacjentolat; najdłuższa ekspozycja dorosłych wynosiła 3,8 roku, a dzieci - 3,3 roku.

Badanie 161302 (UE):

To nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego HyQvia, obejmujące uczestników, którym podawano produkt leczniczy HyQvia, trwało około 6 lat. Łącznie do badania włączono 111 dorosłych uczestników. Średnia wieku w badanej populacji wynosiła 46,2 (odchylenie standardowe [SD] = 14,69) lat, a 14,2% (n = 15) uczestników miało 65 lub więcej lat. Ponad połowę uczestników stanowiły kobiety (n = 60, 56,6%), z których 56,7% było w wieku rozrodczym. Badanie to potwierdza znany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego HyQvia.

Badanie 161406 (USA):

To nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego HyQvia trwało około 6 lat. Łącznie do badania włączono 253 uczestników dorosłych z pierwotnym niedoborem odporności. Mediana wieku wynosiła 57,0 roku, 30,4% uczestników (n = 77) miało 65 lub więcej lat, a 79,1% (n = 200) uczestników stanowiły kobiety, z których 22,5% (n = 45) było w wieku rozrodczym. Badanie to potwierdza znany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego HyQvia.

CIDP

Badanie 161403 (ADVANCE-1):

W wieloośrodkowym badaniu fazy III z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, 132 dorosłych uczestników z CIDP zostało poddanych ocenie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu HyQvia w terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom, która umożliwia samodzielną infuzję łącznej dawki terapeutycznej co 2 - 4 tygodnie. Do badania włączono uczestników w wieku ≥ 18 lat (mężczyzn i kobiety) w momencie badań przesiewowych z udokumentowanym rozpoznaniem definitywnej lub prawdopodobnej CIDP zgodnie z kryteriami Europejskiej Federacji Stowarzyszeń Neurologicznych (ang. European Federation of Neurological Societies, EFNS)/ Towarzystwa Nerwów Obwodowych (ang. Peripheral Nerve Society, PNS) z 2010 roku. Wszyscy uczestnicy spełniający kryteria kwalifikacyjne odpowiedzieli w przeszłości na leczenie IgG (częściowe lub całkowite ustąpienie objawów i deficytów neurologicznych) i przyjmowali leczenie IVIG w stabilnej dawce, która mieściła się w zakresie odpowiadającym łącznej miesięcznej dawce wynoszącej od 0,4 do 2,4 g/kg masy ciała, podawanej dożylnie przez co najmniej 12 tygodni przed badaniami przesiewowymi. Głównym punktem końcowym był odsetek uczestników, u których wystąpił nawrót choroby, definiowany jako wzrost o ≥ 1 punkt w stosunku do wyniku wyjściowego przed leczeniem podskórnym w 2 kolejnych ocenach niepełnosprawności według dostosowanej skali oceny przyczyny i leczenia w neuropatii zapalnej (ang. inflammatory neuropathy cause and treatment, INCAT) przeprowadzonych w odstępie krótszym niż siedem dni. Analiza głównego punktu końcowego przy pomocy odpowiednich strategii *post-hoc* stosowanych do zdarzeń współistniejących i brakujących wartości wyników przy użyciu wielokrotnej imputacji wykazała wskaźnik nawrotów wynoszący 15,5% (95% CI: 8,36, 26,84) w grupie otrzymującej produkt HyQvia i 31,7% (95% CI: 21,96, 43,39) w grupie placebo. Wynosząca -16,2 (95% CI: -29,92, -1,27), różnica w wynikach leczenia wskazywała, że produkt HyQvia był skuteczniejszy niż placebo.

Badanie 161505 (ADVANCE-3):

Badanie 161505 było długoterminowym, wieloośrodkowym badaniem fazy IIIb, w ramach którego produkt leczniczy HyQvia podawano podskórnie dorosłym uczestnikom z CIDP, którzy przyjmowali wcześniej produkt leczniczy HyQvia (lub placebo) w ramach badania 161403. Pierwszorzędowym celem badania było zebranie długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności stosowania (wyłącznie w charakterze danych eksploracyjnych) produktu leczniczego HyQvia w populacji uczestników. W badaniu mogli wziąć udział uczestnicy, którzy ukończyli badanie 161403 Epoch 1 bez nasilenia się objawów CIDP. Do badania włączono i poddano terapii łącznie 85 uczestników, którzy ukończyli badanie 161403 i spełnili kryteria udziału w badaniu 161505. Średni czas ekspozycji na produkt leczniczy HyQvia wyniósł 31,1 miesiąca (zakres: od 0 do 77,3). Łączny czas ekspozycji wyniósł 219,9 pacjentolat. Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdziły znany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego HyQvia i nie wzbudziły żadnych nowych obaw w tej kwestii. W trakcie badania nawrót CIDP wystąpił łącznie u 10 spośród 77 uczestników. Wskaźnik nawrotów po upływie 6 miesięcy i roku wyniósł odpowiednio 0,023 i 0,045.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności

W podstawowych badaniach klinicznych działanie produktu leczniczego HyQvia oceniano u 24 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, w tym u 13 pacjentów w wieku od 4 do <12 lat i 11 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat, leczonych przez okres do 3,3 roku z ogólną oceną bezpieczeństwa równoważną 48,66 pacjentolat (jak opisano w punkcie Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania). Nie zaobserwowano znaczących różnic w działaniach farmakodynamicznych czy skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego HyQvia pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi. Patrz punkty 4.2 i 4.8.

Produkt leczniczy oceniano u 42 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) w niekontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy IV z udziałem pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, którzy byli wcześniej leczeni immunoglobulinami. Nie zidentyfikowano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z zespołami pierwotnego niedoboru odporności.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego HyQvia w leczeniu substytucyjnym pierwotnych niedoborów odporności w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

CIDP

Produkt leczniczy HyQvia nie był oceniany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z CIDP w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym produktu leczniczego HyQvia pacjentom z pierwotnymi niedoborami odporności szczytowe stężenia IgG w surowicy osiągane są po upływie około 3 do 5 dni.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Pierwotne niedobory odporności

Parametry farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego HyQvia oceniono w badaniach klinicznych (160601, 160602 i 160603) z udziałem pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wieku 12 lat i starszych. Dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących pierwotnych niedoborów odporności wykazują, że minimalne stężenia IgG w surowicy można utrzymać, podając

produkt zgodnie ze schematem dawkowania od 320 do 1 000 mg/kg masy ciała/4 tygodnie w odstępach 3- lub 4-tygodniowych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry farmakokinetyczne produktu w porównaniu z danymi dotyczącymi dożylnego podawania IG 10% uzyskanymi w tym samym badaniu.

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego HyQvia w porównaniu z dożylnym podawaniem IG 10%

Parametr	HyQvia Mediana (95% CI) N = 60	Dożylna IG 10% Mediana (95% CI) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 do 11,2)	10,1 (9,5 do 10,9)
AUC na tydzień [g*dni/l]	90,52 (83,8 do 98,4)	93,9 (89,1 do 102,1)
T _{max} [dni]	5,0 (3,3 do 5,1)	0,1 (0,1 do 0,1)
Klirens lub klirens pozorny [ml/kg/dzień]	1,6 (1,4 do 1,79)	1,4 (1,2 do 1,4)
Końcowy okres półtrwania [dni]	45,3 (41,0 do 60,2)	35,7 (32,4 do 40,4)

CIDP

W badaniu klinicznym (161403) z udziałem pacjentów z CIDP w wieku co najmniej 18 lat i starszych nie oceniano kompletnego profilu farmakokinetycznego produktu HyQvia. Tylko minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy oceniano w całym okresie badania. W ujęciu ogólnym w okresach leczenia produktem HyQvia minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy pozostawały stabilne. U uczestników, u których nastąpił nawrót i zmieniono leczenie na IVIG (n=6), średnie minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy również wydawały się stabilne w całych okresach leczenia z zastosowaniem produktu HyQvia lub IVIG.

Mediana minimalnych stężeń IgG w surowicy w CIDP była o około 40% wyższa niż w pierwotnych niedoborach odporności.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego HyQvia nie zaobserwowano różnic w minimalnych stężeniach IgG w osoczu między pacjentami dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

CIDP

Produkt leczniczy HyQvia nie był oceniany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z CIDP w wieku od 0 do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami ludzkiego organizmu.

Bezpieczeństwo stosowania IG 10% wykazano w kilku badaniach nieklinicznych. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka. Badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród u zwierząt są

niewykonalne ze względu na indukcję powstawania przeciwciał przeciw białkom heterologicznym oraz ich działanie zakłócające.

Nie przeprowadzono długookresowych badań na zwierzętach mających na celu ocenę działania rakotwórczego lub mutagennego rHuPH20. Nie zaobserwowano działań niepożądanych na płodność u myszy, królików ani makaków jawańskich, którym podano przeciwciała wiążące rHuPH20 i hialuronidazę swoistą dla gatunku. Zgłaszano występowanie odwracalnej niepłodności u samców i samic świnki morskiej immunizowanych w celu wytwarzania przeciwciał przeciw hialuronidazie. Przeciwciała przeciw hialuronidazie po immunizacji nie miały jednak wpływu na rozród u myszy, królików, owiec ani makaków jawańskich. Wpływ przeciwciał wiążących rHuPH20 na płodność u ludzi nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IG 10%)

Glicyna

Woda do wstrzykiwań

Fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20)

Sodu chlorek

Sodu fosforan dwuzasadowy

Albumina ludzka

Sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)

Wapnia chlorek

Sodu wodorotlenek (do wyrównania pH)

Kwas solny (do wyrównania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Produkt leczniczy można przechowywać w temperaturze wyższej niż +8°C, ale niższej niż +25°C przez okres do 3 miesięcy. Nie należy umieszczać w lodówce produktu leczniczego, który był przechowywany w temperaturze pokojowej. Wyrzucić po 3 miesiącach lub upływie terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony ich przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IG 10%)

25, 50, 100, 200 lub 300 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutyłowej).

Fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20)

1,25; 2,5; 5; 10 lub 15 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy chlorobutyłowej).

Wielkość opakowań:

Jedna fiolka IG 10% i jedna fiolka rHuPH20 w zestawie dwóch fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt leczniczy należy ogrzać do temperatury pokojowej. Nie należy używać urządzeń grzewczych, w tym kuchenek mikrofalowych.

IG 10% jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. rHuPH20 jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Ten produkt leczniczy składa się z 2 fiolek. Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo obie fiołki pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie wolno stosować roztworów mętnych ani zawierających osad.

Nie wstrząsać.

Nie mieszać składników produktu leczniczego HyQvia przed podaniem.

Do pobierania rHuPH20 z fiolek nie należy używać urządzeń z odpowietrznikami.

Przygotowując i podając produkt leczniczy HyQvia, należy stosować techniki aseptyczne. Jeśli do uzyskania wymaganej dawki infuzji trzeba użyć więcej niż jednej fiołki produktu leczniczego IG 10% lub więcej niż jednej fiołki rHuPH20, IG 10% i (lub) rHuPH20 należy przed podaniem oddzielnie przygotować w odpowiednich pojemnikach na roztwory. Częściowo zużyte fiołki należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2013 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu (w stosownych przypadkach) lub użyciem produktu leczniczego HyQvia w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwymi organami krajowymi.

Materiały edukacyjne mają na celu zapewnienie odpowiedniej kolejności podawania produktu leczniczego HyQvia i jego substancji pomocniczych, aby zmniejszyć ryzyko błędu w podaniu leku u pacjentów przyjmujących ten produkt w warunkach domowych.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy HyQvia jest dopuszczony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego i pacjenci, którzy będą używać produktu leczniczego HyQvia, będą mieli dostęp/otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- **Materiały edukacyjne dla lekarzy**
- **Pakiet informacyjny dla pacjentów**

Materiały edukacyjne dla lekarzy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego:

- Informacje na temat produktu leczniczego HyQvia, w tym zarejestrowane wskazania do stosowania zgodnie z ChPL.
- Szczegółowy opis procedur podawania, wraz z poradami, które należy przedstawić pacjentowi na każdym etapie procesu, dotyczących infuzji produktu leczniczego HyQvia za pomocą pompy strzykawkowej oraz perystaltycznej pompy infuzyjnej.
 - Prawidłowe przygotowanie i podanie produktu leczniczego HyQvia (tj. infuzja z fiolki zawierającej rekombinowaną hialuronidazę ludzką (HY) przed infuzją z fiolki zawierającej immunoglobulinę ludzką normalną 10% (IG)).
 - Przestrzeganie techniki aseptycznej.
 - Identyfikacja wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnych działań niepożądanych (np. miejscowe reakcje w miejscu infuzji, reakcje nadwrażliwości typu alergicznego) oraz działania, które należy podjąć w przypadku wystąpienia reakcji, w tym kiedy należy skontaktować się z lekarzem.
- Pacjenci i (lub) ich opiekunowie zostaną poproszeni o zademonstrowanie szkolącemu przedstawicielowi fachowego personelu medycznego, że potrafią skutecznie podawać produkt leczniczy HyQvia. Właściwa technika powinna być regularnie kontrolowana.
- Znaczenie zgłaszania działań niepożądanych, takich jak reakcje związane z podaniem infuzji i reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.

Pakiet informacyjny dla pacjentów:

- Ulotka dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjentów/opiekunów
- Dzienniczek pacjenta
- **Przewodnik dla pacjentów/opiekunów:**
 - Szczegółowy opis prawidłowego przygotowania i techniki podawania infuzji produktu leczniczego HyQvia.
 - Szczegółowy opis samodzielnego podawania infuzji produktu leczniczego HyQvia za pomocą pompy strzykawkowej oraz perystaltycznej pompy infuzyjnej.

- Opis potencjalnych ryzyk związanych ze stosowaniem produktu leczniczego HyQvia, tj.: miejscowe reakcje w miejscu infuzji i reakcje nadwrażliwości typu alergicznego (objawy przedmiotowe i podmiotowe).
 - Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku możliwych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem produktem leczniczym HyQvia, a także sytuacji, w których należy skontaktować się z lekarzem.
 - Znaczenie zgłaszania działań niepożądanych wraz z instrukcjami dotyczącymi zgłaszania.
 - Funkcja strony internetowej pozwalająca na klikalne animacje, które prowadzą pacjentów przez sekwencję podawania.
- **Dzienniczek pacjenta:**
 - Dostarczony zostanie dziennik infuzji w celu dokumentowania godziny, daty, dawki, miejsca podania infuzji oraz wszelkich reakcji zaobserwowanych przez pacjenta.
 - Dziennik infuzji będzie również zawierał opis środków ostrożności niezbędnych do zminimalizowania potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego HyQvia.
 - Dziennik infuzji ułatwi regularne monitorowanie stanu zdrowia pacjenta oraz rozmowy z przedstawicielem fachowego personelu medycznego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G I 30 G)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego
immunoglobulina ludzka normalna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej: 100 mg/ml, co najmniej 98% IgG
Maksymalna zawartość immunoglobuliny A (IgA): 140 mikrogramów/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej: glicyna, woda do wstrzykiwań.

Fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej: hialuronidaza ludzka. Sodu chlorek, sodu fosforan, albumina ludzka, sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego, wapnia chlorek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji do podania podskórnego

1 fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

Nie mieszać zawartości dwóch fiolek przed podaniem.

Podawać w pierwszej kolejności rekombinowaną hialuronidazę ludzką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Lek można przechowywać w temperaturze powyżej +8°C i poniżej +25°C przez okres do 3 miesięcy.

Nie umieszczać w lodówce leku, który był przechowywany w temperaturze pokojowej. Wyrzucić po 3 miesiącach lub po terminie ważności, w zależności co wcześniej nastąpi.

Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony ich przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna, Austria

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/840/001 2,5 g/25 ml

EU/1/13/840/002 5 g/50 ml

EU/1/13/840/003 10 g/100 ml

EU/1/13/840/004 20 g/200 ml

EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

HyQvia 100 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA FIOŁKI IMMUNOGLOBULINY LUDZKIEJ NORMALNEJ
(5 G, 10 G, 20 G I 30 G)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego
immunoglobulina ludzka normalna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Immunoglobulina: 100 mg/ml, co najmniej 98% IgG
Maksymalna zawartość immunoglobuliny A (IgA): 140 mikrogramów/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji do podania podskórnego
1 fiolka
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
30 g/300 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podania podskórnego

Podawać w drugiej kolejności.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI****7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Vienna, Austria

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/840/002 5 g/50 ml

EU/1/13/840/003 10 g/100 ml

EU/1/13/840/004 20 g/200 ml

EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI IMMUNOGLOBULINY LUDZKIEJ NORMALNEJ (2,5 G)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego
immunoglobulina ludzka normalna
Wyłącznie sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w drugiej kolejności.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 g/25 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI: REKOMBINOWANA HIALURONIDAZA LUDZKA
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Roztwór do infuzji do podania podskórnego do leku HyQvia
hialuronidaza
Wyłącznie do podania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pierwszej kolejności.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI: REKOMBINOWANA HIALURONIDAZA LUDZKA (1,25 ML)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Roztwór do infuzji do podania podskórnego do leku HyQvia
hialuronidaza
Wyłącznie sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pierwszej kolejności.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,25 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego immunoglobulina ludzka normalna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek HyQvia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku HyQvia
3. Jak stosować lek HyQvia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek HyQvia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek HyQvia i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek HyQvia

Lek HyQvia zawiera 2 roztwory do infuzji (kroplówki) pod skórę (do podawania podskórnego). Lek jest dostarczany w opakowaniu zawierającym:

- jedną fiolkę immunoglobuliny ludzkiej normalnej 10% (substancji czynnej)
- jedną fiolkę rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (substancji wspomagającej przedostanie się normalnej immunoglobuliny ludzkiej 10% do krwi).

Immunoglobulina ludzka normalna 10% należy do klasy leków noszących nazwę „immunoglobuliny ludzkie normalne”. Immunoglobuliny są również znane jako przeciwciała i występują we krwi zdrowych osób. Przeciwciała są częścią układu immunologicznego (zapewniającego naturalną odporność organizmu) i pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Jak działa lek HyQvia

Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest białkiem, które ułatwia podskórną infuzję (kroplówkę) immunoglobulin i wspomaga dostarczenie ich do krwiobiegu.

Zawartość fiołki z immunoglobulinami została przygotowana z krwi zdrowych osób. Immunoglobuliny są produkowane przez układ odpornościowy organizmu. Pomagają organizmowi w zwalczaniu infekcji powodowanych przez bakterie i wirusy oraz w utrzymaniu równowagi układu odpornościowego (tzw. immunomodulacja). Lek działa dokładnie tak samo jak immunoglobuliny naturalnie obecne we krwi.

W jakim celu stosuje się lek HyQvia

Leczenie substytucyjne u osób dorosłych i dzieci (w wieku od 0 do 18 lat)

Lek HyQvia stosuje się u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym, którzy nie mają wystarczającej ilości przeciwciał we krwi i wykazują skłonność do częstych zakażeń, w tym pacjentom z następujących grup:

- pacjenci z wrodzoną niezdolnością lub obniżoną zdolnością do wytwarzania przeciwciał (pierwotnym niedoborem odporności);
- pacjenci z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami ze względu na osłabienie układu odpornościowego wynikające z innych schorzeń lub terapii (wtórnym niedoborem odporności).

Regularne przyjmowanie odpowiednich dawek leku HyQvia może podnieść nieprawidłowo niskie poziomy immunoglobulin we krwi do zakresu prawidłowego (leczenie substytucyjne).

Leczenie immunomodulacyjne u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat)

Lek HyQvia stosuje się u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną, ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, CIDP), która stanowi pewną formę choroby autoimmunologicznej. CIDP charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym nerwów obwodowych, co powoduje osłabienie mięśni i/lub drętwienie, głównie w obrębie nóg i rąk. Uważa się, że w przebiegu choroby własny mechanizm obronny organizmu atakuje nerwy obwodowe, wywołując ich uszkodzenie i stan zapalny. Uznaje się, że immunoglobuliny obecne w leku HyQvia pomagają chronić nerwy przed uszkodzeniem przez układ odpornościowy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku HyQvia

Nie wstrzykiwać ani nie wykonywać infuzji leku HyQvia

- Jeśli pacjent ma uczulenie na immunoglobuliny, hialuronidazę, hialuronidazę rekombinowaną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6, „Zawartość opakowania i inne informacje”).
- Jeśli we krwi pacjenta obecne są przeciwciała przeciw immunoglobulinie A (IgA). Sytuacja taka może mieć miejsce w przypadku niedoboru IgA. Lek HyQvia zawiera śladowe ilości IgA, dlatego u pacjenta może wystąpić reakcja uczuleniowa.
- Do światła naczyń krwionośnych (dożylnie) ani do mięśnia (domięśniowo).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku HyQvia należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

- ▶ Przed rozpoczęciem leczenia należy powiadomić lekarza lub inną osobę z fachowego personelu medycznego, jeśli pacjenta dotyczy którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej:
- Pacjent może być uczulony na immunoglobuliny, nie wiedząc o tym. Reakcje alergiczne, takie jak nagły spadek ciśnienia krwi czy wstrząs anafilaktyczny (gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi w połączeniu z innymi objawami, takimi jak obrzęk gardła, trudności w oddychaniu i wysypka skórna), są rzadkie, jednak mogą sporadycznie występować nawet, jeśli u pacjenta nie występowały wcześniej żadne problemy przy przyjmowaniu podobnych leków. Osoby z niedoborem IgA i obecnością przeciwciał przeciw IgA charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych. Do podmiotowych lub przedmiotowych objawów ww. rzadkich reakcji alergicznych należą:
 - uczucie oszołomienia, zawrotów głowy lub omdlenia;

- wysypka skórna i świąd, obrzęk jamy ustnej lub gardła, trudności w oddychaniu, świszczący oddech;
- nieprawidłowe tętno, ból w klatce piersiowej, zasinienie warg lub palców dłoni i stóp;
- niewyraźne widzenie.
- ▶ W przypadku wystąpienia w trakcie infuzji któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Podejmą oni decyzję o ewentualnym zmniejszeniu szybkości infuzji lub jej całkowitym przerwaniu.

Lekarz lub pielęgniarka rozpocznie infuzję rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (HY), a następnie immunoglobuliny (IG), wykonując je powoli, i będzie uważnie monitorować pacjenta przez pierwszą infuzję w celu wykrycia i podjęcia natychmiastowego leczenia ewentualnych reakcji alergicznych.

- Lekarz zachowa szczególną ostrożność, jeśli pacjent ma nadwagę, jest w podeszłym wieku, choruje na cukrzycę, przez długi czas był obłożnie chory, ma wysokie ciśnienie krwi, niską objętość krwi (hipowolemię), problemy z naczyniami krwionośnymi (choroby naczyniowe), zwiększoną tendencję do krzepnięcia krwi (trombofilię lub epizody zakrzepowe) lub występuje u niego choroba lub stan, który powoduje zagęszczenie krwi (nadmierna lepkość krwi). W takich okolicznościach immunoglobuliny mogą zwiększać ryzyko ataku serca (zawału serca), udaru mózgu, zakrzepów krwi w płucach (zatorowości płucnej) lub zablokowania naczynia krwionośnego w kończynie dolnej, choć ma to miejsce bardzo rzadko.
- ▶ Jeśli podczas infuzji wystąpią którekolwiek z tych oznak lub objawów, w tym duszność, ból, obrzęk kończyny lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Mogą oni zdecydować o zmniejszeniu szybkości infuzji bądź o jej całkowitym przerwaniu.

Lekarz lub pielęgniarka będą uważnie monitorować pacjenta podczas infuzji w celu wykrycia i podjęcia natychmiastowego leczenia ewentualnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

- Pacjent otrzyma ten lek w dużych dawkach w ciągu jednego lub dwóch dni, jeśli ma grupę krwi A, B lub AB oraz występuje u niego podstawowy stan zapalny. W takich okolicznościach często obserwowano, że immunoglobuliny zwiększają ryzyko rozpadu krwinek czerwonych (hemolizy).
- W związku z leczeniem immunoglobulinami zgłaszano występowanie zapalenia błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy (zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych).
- ▶ Jeśli po infuzji wystąpi którykolwiek z tych objawów, w tym silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności lub wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

Lekarz zdecyduje, czy konieczne są dalsze badania i czy należy kontynuować stosowanie leku HyQvia.

Szybkość infuzji

Bardzo ważne jest, aby lek był podawany z właściwą szybkością. Lekarz lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta na temat właściwej szybkości podawania leku w przypadku wykonywania infuzji leku HyQvia w domu (patrz punkt 3, „**Jak stosować lek HyQvia**”).

Monitorowanie w trakcie infuzji

Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej w następujących sytuacjach:

- przyjmowanie leku HyQvia po raz pierwszy;
- wcześniejsze przyjmowanie innej immunoglobuliny i zmiana leku na lek HyQvia;
- długa przerwa (np. więcej niż 2 lub 3 odstępy między infuzjami) od ostatniego przyjęcia leku HyQvia.
- ▶ W takich przypadkach pacjent będzie dokładnie monitorowany podczas pierwszej infuzji oraz przez pierwszą godzinę po jej zakończeniu.

W pozostałych przypadkach pacjent powinien być monitorowany podczas infuzji oraz przez co najmniej 20 minut po przyjęciu leku HyQvia w ramach kilku pierwszych infuzji.

Leczenie w warunkach domowych

Przed rozpoczęciem leczenia w warunkach domowych należy wyznaczyć osobę do opieki nad pacjentem. Pacjenci samodzielnie przyjmujący lek w warunkach domowych i ich opiekunowie będą przeszkoleni pod kątem wykrywania wczesnych objawów działań niepożądanych, a w szczególności reakcji alergicznych. Opiekun pacjenta powinien zwracać uwagę na ewentualne działania niepożądane. W trakcie infuzji należy obserwować, czy nie pojawiają się pierwsze objawy działań niepożądanych (dalsze szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4, „**Możliwe działania niepożądane**”).

- ▶ W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych pacjent lub opiekun musi natychmiast przerwać infuzję i skontaktować się z lekarzem.
- ▶ W razie wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego pacjent lub opiekun musi natychmiast wezwać pomoc medyczną jak w nagłych wypadkach.

Rozprzestrzenianie się miejscowych zakażeń

Nie należy wykonywać infuzji leku HyQvia w zakażonych lub zaczerwienionych, obrzękniętych obszarach skóry lub w sąsiedztwie takich obszarów, ponieważ może to powodować rozprzestrzenienie się zakażenia.

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono występowania przewlekłych (chronicznych) zmian skórnych. Wszelkie przewlekłe stany zapalne, guzki lub stany zapalne występujące w miejscu podania i utrzymujące się dłużej niż przez kilka dni należy zgłaszać lekarzowi.

Wpływ na badania krwi

Lek HyQvia zawiera wiele różnorodnych przeciwciał, spośród których część może wpływać na wyniki badań krwi (badań serologicznych).

- ▶ Przed jakimkolwiek badaniem krwi należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku HyQvia.

Informacja dotycząca pochodzenia leku HyQvia

Immunoglobulina ludzka normalna 10% wchodząca w skład leku HyQvia oraz ludzka albumina surowicy (składnik rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej) wytwarzane są z osocza ludzkiego (ciekłej części krwi). Podczas wytwarzania leków z krwi lub osocza ludzkiego podejmowane są środki mające zapobiec przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Obejmują one:

- staranny dobór dawców krwi i osocza, co pozwala zagwarantować, że wśród dawców nie znajdują się osoby obciążone ryzykiem zakażenia, oraz
- badanie każdej donacji oraz pul osocza na obecność wirusów/zakażeń.

W proces przetwarzania krwi i osocza wytwórcy tych produktów włączają ponadto etapy, które mogą dezaktywować lub usunąć wirusy. Mimo zastosowania tych środków, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia zakażenia podczas stosowania leków przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo ujawnionymi wirusów lub innych rodzajów zakażeń.

Środki zastosowane podczas wytwarzania leku HyQvia są uznawane za skuteczne w odniesieniu do wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B i typu C, oraz w odniesieniu do bezotoczkowych wirusów zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19.

Immunoglobuliny nie były kojarzone z zapaleniem wątroby typu A czy zakażeniami parwowirusem B19 prawdopodobnie dlatego, że zawarte w leku HyQvia przeciwciała przeciw tym zakażeniom działają ochronnie.

- ▶ Zdecydowanie zaleca się odnotowanie w dzienniczku leczenia następujących danych przy każdym zastosowaniu leku HyQvia:
 - nazwy leku,
 - daty podania,
 - numeru serii leku oraz
 - wstrzykniętej objętości, szybkości podawania, liczby i położenia miejsc infuzji.

Dzieci i młodzież

Leczenie substytucyjne

Takie same wskazania, dawka i częstość infuzji jak w przypadku dorosłych dotyczą dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat).

Leczenie immunomodulacyjne u pacjentów z CIDP

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku HyQvia u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z CIDP.

Inne leki i HyQvia

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczepienia

Lek HyQvia może osłabiać działanie niektórych szczepionek zawierających wirusy, takich jak szczepionki przeciw odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej (szczepionki z żywym wirusem). Dlatego po przyjęciu leku HyQvia może zajść konieczność odczekania do 3 miesięcy przed zastosowaniem niektórych szczepionek. Przed szczepieniem przeciw odrze konieczne może być odczekanie do 1 roku po przyjęciu leku HyQvia.

- ▶ Lekarza lub pielęgniarkę wykonującą szczepienie należy poinformować o przyjmowaniu leku HyQvia.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Dane dotyczące długoterminowego wpływu stosowania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej na ciążę, karmienie piersią i płodność są ograniczone. Lek HyQvia powinien być stosowany w okresie ciąży i podczas karmienia piersią wyłącznie po konsultacji z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie stosowania leku HyQvia u pacjentów mogą występować działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub nudności, mogące wpływać na ich zdolność do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia takich reakcji należy odczekać, aż ustąpią, zanim wznowi się wykonywanie tego typu czynności. Informacje na temat wszelkich działań niepożądanych, jakie mogą wystąpić, można uzyskać od swojego lekarza.

Lek HyQvia zawiera sól

Ten lek zawiera od 5,0 do 60,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, która jest składnikiem leku HyQvia. Odpowiada to od 0,25

do 3% maksymalnej zalecanej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Składnik IG 10% (immunoglobulina ludzka normalna 10%) uznaje się za wolny od sodu.

3. Jak stosować lek HyQvia

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek HyQvia powinien zostać podany pod skórę (w infuzji podskórnej).

Podawanie leku HyQvia rozpocznie lekarz lub pielęgniarka, jednak pacjent może uzyskać zgodę na stosowanie leku w domu po otrzymaniu kilku początkowych infuzji pod nadzorem lekarskim i odpowiednim przeszkoleniu pacjenta (i/lub jego opiekuna). Decyzję, czy pacjent może stosować lek HyQvia w domu, podejmuje pacjent wraz z lekarzem. Nie należy rozpoczynać przyjmowania leku HyQvia w domu przed otrzymaniem pełnego instruktażu.

Dawkowanie

Leczenie substytucyjne

Lekarz obliczy odpowiednią dawkę dla pacjenta na podstawie masy ciała pacjenta, wcześniejszego leczenia i odpowiedzi na to leczenie. Zalecana dawka początkowa wynosi od 400 do 800 mg substancji czynnej na kilogram masy ciała na miesiąc. Początkowo pacjent będzie otrzymywał jedną czwartą dawki w odstępach 1-tygodniowych. Podczas kolejnych infuzji dawka będzie stopniowo zwiększana aż do podawania leku w odstępach 3- lub 4-tygodniowych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić podzielenie większej dawki na dwie części i podawanie leku jednocześnie w dwóch miejscach. Lekarz może również dostosowywać dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Leczenie immunomodulacyjne

Lekarz obliczy odpowiednią dawkę na podstawie wcześniejszego leczenia przyjmowanego przez pacjenta oraz odpowiedzi na leczenie. Leczenie typowo rozpoczyna się po upływie od 1 do 2 tygodni od ostatniej infuzji immunoglobuliny (podanie podskórne), podając obliczoną równoważną dawkę tygodniową. Lekarz może dostosować dawkę i częstotliwość podawania na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W przypadku przekroczenia maksymalnej dawki dobowej (> 120 g) lub jeśli pacjent nie toleruje objętości immunoglobulin podawanej w infuzji, dawkę można podzielić i podawać przez kilka dni, zachowując odstęp od 48 do 72 godzin pomiędzy dawkami w celu zapewnienia prawidłowego wchłaniania. Podawanie hialuronidazy również należy odpowiednio rozdzielić.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie zostanie rozpoczęte przez lekarza lub pielęgniarkę mających doświadczenie w leczeniu pacjentów z osłabionym układem odpornościowym (niedobór odporności) i CIDP oraz szkoleniu pacjentów do przyjmowania leczenia w warunkach domowych. Pacjent będzie dokładnie obserwowany przez cały czas trwania infuzji oraz przez co najmniej 1 godzinę po jej zakończeniu w celu stwierdzenia, jak dobrze pacjent toleruje lek. Początkowo lekarz lub pielęgniarka zastosuje niską szybkość infuzji i będzie stopniowo zwiększać ją w trakcie pierwszej infuzji oraz kolejnych infuzji. Po ustaleniu przez lekarza lub pielęgniarkę odpowiedniej dla pacjenta dawki i szybkości infuzji można zezwolić pacjentowi na samodzielne stosowanie leku w warunkach domowych.

Leczenie w warunkach domowych

Nie stosować leku HyQvia w domu do czasu uzyskania instrukcji i przeszkolenia od pracownika ochrony zdrowia.

Pacjent otrzyma instruktaż w zakresie:

- aseptycznych technik infuzji,
- stosowania pompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej (w razie potrzeby),
- prowadzenia dzienniczka leczenia oraz
- środków podejmowanych w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Aby leczenie było skuteczne, należy uważnie przestrzegać otrzymanych od lekarza instrukcji dotyczących dawki, szybkości infuzji i harmonogramu podawania leku HyQvia.

Zalecane jest następujące tempo infuzji IG 10% na jedno miejsce infuzji:

	Pacjenci < 40 kg		Pacjenci ≥ 40 kg	
Odstęp/minuty	Pierwsze 2 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2 do 3 infuzji (ml/godz./miejsce infuzji)	Pierwsze 2 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2 do 3 infuzji (ml/godz./miejsce infuzji)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Pozostała część infuzji	80	160	240	300

Podane powyżej tempo infuzji dotyczy pojedynczego miejsca infuzji. Jeżeli u pacjenta wymagane są 2 lub 3 miejsca infuzji, tempo infuzji może zostać odpowiednio dostosowane (tj. podwojone lub potrojone na podstawie maksymalnego tempa infuzji pompy).

W przypadku wystąpienia wycieku z miejsca infuzji

Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, czy bardziej odpowiednia dla pacjenta byłaby igła o innym rozmiarze.

Każdej zmiany rozmiaru igły należy dokonać pod nadzorem lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku HyQvia

Jeżeli zachodzi podejrzenie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku HyQvia, należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

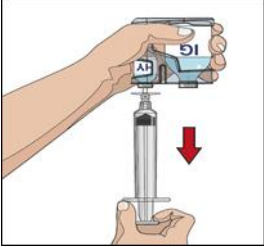
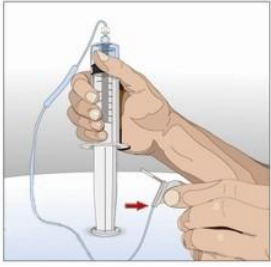
Pominięcie zastosowania leku HyQvia

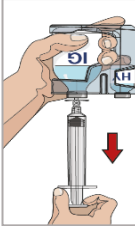
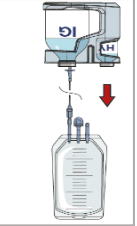
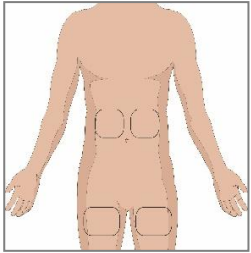
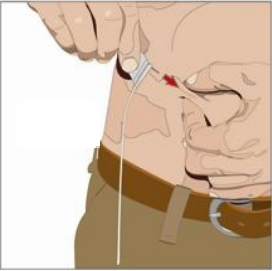
Nie należy stosować dawki podwójnej leku HyQvia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli zachodzi podejrzenie pominięcia dawki leku, należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

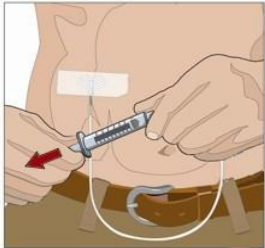
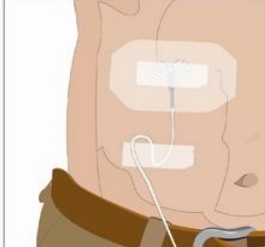
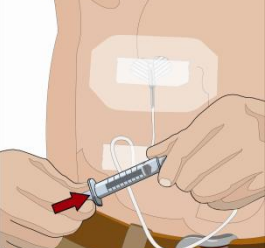
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

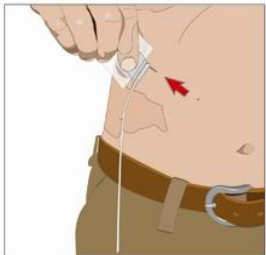
Poniżej przedstawiono szczegółową instrukcję użycia.

1. Wyjąć lek HyQvia z pudełka. • Pozwolić, aby fiołki osiągnęły temperaturę pokojową. Może to zająć do 60 minut. Nie używać urządzeń grzewczych, w tym kuchenek mikrofalowych. • Leku HyQvia nie należy ogrzewać ani wstrząsać. • <i>Sprawdzić każdą fiołkę leku HyQvia przed użyciem:</i> • Termin ważności: Nie używać po terminie ważności. • Kolor: - o Rekombinowana hialuronidaza ludzka powinna być przezroczysta i bezbarwna. - o Immunoglobulina ludzka normalna 10% powinna być przezroczysta i bezbarwna lub jasnożółta. - o Nie używać, jeśli którykolwiek roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe. • Wieczko: Na zestawie dwóch fiołek znajduje się fioletowe wieczko ochronne. Jeśli wieczka nie ma, nie wolno używać produktu.	
2. Zgromadzić wszystkie potrzebne materiały: Zebrać <i>wszystkie materiały</i> potrzebne do infuzji. Obejmują one: zestaw(y) dwóch fiołek leku HyQvia, materiały do infuzji (zestaw igłowy do podań podskórnych, pojemnik na roztwór (worek lub strzykawka), jałowy przezroczysty opatrunek i plaster, dreny do pompy, urządzenia do podawania, strzykawki, gaza i plaster), pojemnik na ostre odpady, pompa oraz dziennik leczenia i inne materiały, w zależności od potrzeb.	
3. Przygotować czysty obszar roboczy.	
4. Umyć ręce: Umyć dokładnie ręce. Wyjąć wszystkie zebrane materiały i otworzyć je zgodnie z instrukcją pracownika medycznego.	
5. Otworzyć zestaw(y) dwóch fiołek leku HyQvia: • Zdjąć fioletowe wieczko (wieczka) ochronne i upewnić się, że niebieskie wieczka zostały również usunięte. Jeśli nie, niebieskie wieczka należy zdjąć ręcznie, aby odsłonić korki fiołek. • W celu przygotowania podania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej będącej składnikiem produktu leczniczego HyQvia przetrzeć każdy korek fiołki tamponem nasączonym alkoholem (w przypadku otrzymania takiej instrukcji) i poczekać, aż wyschnie na powietrzu (co najmniej 30 sekund).	

6. Przygotować fiolkę rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (HY): • Wyjąć z opakowania mniejszą jałową strzykawkę i przyłączyć ją do nieodpowietrzanego kolca lub igły (urządzenie). • Pociągnąć tłok, wypełnić mniejszą strzykawkę powietrzem w objętości równej objętości rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej w fiolce (fiolkach) HY. • Zdjąć wieczko z igły/nieodpowietrzanego urządzenia do podawania. • Wprowadzić końcówkę igły/nieodpowietrzanego urządzenia do podawania w środek korka fiolki i pchnąć prosto ku dołowi. Wpompować powietrze do fiolki. • Odwrócić fiolkę do góry dnem z igłą/nieodpowietrzonym urządzeniem do podawania pozostającym w fiolce. Końcówka strzykawki powinna być skierowana ku górze. • Wyciągnąć całą objętość rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej do strzykawki. • Powtórzyć etap 6, jeśli skompletowanie dawki wymaga użycia więcej niż jednej fiolki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. • O ile to możliwe, połączyć całą rekombinowaną hialuronidazę ludzką wymaganą do podania całej dawki IgG w tej samej strzykawce. • Skierować końcówkę strzykawki do góry i usunąć ewentualne pęcherzyki powietrza, delikatnie opukując strzykawkę palcem. Powoli i ostrożnie nacisnąć tłok, aby wypchnąć pozostające w strzykawce powietrze.	
7. Przygotować zestaw igłowy zawierający rekombinowaną hialuronidazę ludzką (HY): W przypadku podawania HY za pomocą strzykawki: • Podłączyć strzykawkę wypełnioną rekombinowaną hialuronidazą ludzką do zestawu igłowego. • Nacisnąć tłok mniejszej strzykawki, aby usunąć powietrze, a następnie napełnić zestaw igłowy rekombinowaną hialuronidazą ludzką aż do skrzydełek igły. • <i>Uwaga:</i> Pracownik medyczny może zalecić stosowanie złączki w kształcie litery Y (dla więcej niż jednego miejsca podania) lub innej konfiguracji zestawu igłowego. W przypadku podawania HY za pomocą pompy: • Podłączyć strzykawkę wypełnioną rekombinowaną hialuronidazą ludzką (HY) do drenu pompy i podłączyć zestaw igłowy. • Nacisnąć tłok strzykawki (rozmiar może być różny z uwagi na większą objętość), aby usunąć powietrze, a następnie napełnić dren pompy i zestaw igłowy rekombinowaną hialuronidazą ludzką aż do skrzydełek igły.	

8. Przygotować fiolkę immunoglobuliny ludzkiej normalnej 10%: • W celu przygotowania podania immunoglobuliny 10% będącej składnikiem produktu leczniczego HyQvia przetrzeć każdy korek fiolki osobnym tamponem nasączonym alkoholem (w przypadku otrzymania takiej instrukcji) i poczekać, aż wyschnie na powietrzu (co najmniej 30 sekund). • Immunoglobulinę ludzką normalną 10% wchodzącą w skład leku HyQvia można podać albo - o łącząc zawartość fiolek w większej strzykawce (a) lub w worku infuzyjnym (b) zgodnie z instrukcją pracownika medycznego w zależności od rodzaju stosowanej pompy, albo - o bezpośrednio z fiolki IG. Wprowadzić kolec odpowietrzanego drenu pompy lub kolec i igłę odpowietrzającą do fiolki(-ek) z immunoglobuliną ludzką normalną 10%. Wypełnić dreny pompy infuzyjnej i odłożyć do czasu zakończenia podawania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. • Jeśli podanie pełnej dawki wymaga użycia więcej niż jednej fiolki, kolejne fiolki należy nakłuwać po całkowitym podaniu zawartości pierwszej fiolki.	(a)  (b) 
9. Przygotować pompę: Przygotować pompę, postępując zgodnie z instrukcją producenta.	
10. Przygotować miejsce infuzji: • Wybrać miejsce(-a) podania w środkowym lub górnym obszarze brzucha lub na udzie. Miejsca infuzji przedstawiono na ilustracji. - o W przypadku otrzymania instrukcji wykonywania infuzji do dwóch miejsc dla dawek powyżej 600 ml wybrać miejsca po przeciwnych stronach ciała. - o W przypadku wykonywania infuzji w trzech miejscach powinny one znajdować się w odległości 10 cm od siebie. • Unikać obszarów nad kośćmi, z widocznymi naczyniami krwionośnymi, blizn lub obszarów stanu zapalnego lub zakażenia. • Rotacyjnie zmieniać miejsca infuzji, wybierając przeciwne strony ciała pomiędzy kolejnymi infuzjami. • W przypadku otrzymania takiej instrukcji od pracownika medycznego oczyścić miejsce(-a) podania tamponem nasączonym alkoholem. Pozwolić na wyschnięcie (co najmniej 30 sekund).	 
11. Wprowadzić igłę: • Zdjąć osłonkę igły. Mocno chwycić i ścisnąć między dwoma palcami obszar od co najmniej 2 centymetrów do 2,5 centymetra skóry. • Szybkim ruchem wprowadzić igłę prosto do skóry pod kątem 90 stopni aż po skrzydełka igły. Skrzydełka igły powinny spoczywać płasko na skórze. • Zabezpieczyć igłę na miejscu jałowym plastrem. • Powtórzyć powyższy etap w przypadku drugiego lub trzeciego miejsca infuzji.	Pod kątem 90° do skóry 

12. W przypadku otrzymania takiej instrukcji od pracownika medycznego sprawdzić przed rozpoczęciem infuzji, czy igła została prawidłowo umieszczona.	
13. Przymocować igłę do skóry: • Przymocować igłę(-y) na miejscu, umieszczając nad igłą jałowy przezroczysty plaster. • W trakcie infuzji od czasu do czasu sprawdzać miejsce(-a) podawania pod kątem wysunięcia się igły lub wycieku.	
14. W pierwszej kolejności przeprowadzić infuzję rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej: Jeżeli infuzja podawana jest w więcej niż jednym miejscu, podzielić zawartość równo pomiędzy poszczególne miejsca. W przypadku podawania HY za pomocą strzykawki: • Powoli nacisnąć tłok mniejszej strzykawki z rekombinowaną hialuronidazą ludzką z początkową szybkością w miejscu podania wynoszącą od około 1 do 2 ml na minutę, a następnie zwiększać szybkość w zależności od tolerancji. W przypadku podawania HY za pomocą pompy: • W przypadku stosowania pompy przygotować pompę na wykonywanie infuzji rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej z początkową szybkością w miejscu podania wynoszącą od 60 do 120 ml na godzinę na miejsce infuzji, a następnie zwiększać szybkość w zależności od tolerancji.	
15. Podać immunoglobulinę ludzką normalną 10%: Po zakończeniu infuzji całej zawartości mniejszej strzykawki (rekombinowana hialuronidaza ludzka) wyjąć strzykawkę z gniazda zestawu igłowego/ drenu pompy. Podpiąć dren pompy do pojemnika/fiolki z IG lub większą strzykawkę zawierającą immunoglobulinę ludzką normalną 10% do zestawu igłowego. Podawać immunoglobulinę ludzką normalną 10% za pomocą pompy z szybkością podaną przez pracownika medycznego i rozpocząć infuzję.	
16. W przypadku otrzymania takiej instrukcji od pracownika medycznego przeplukać dreny pompy po zakończeniu infuzji. • W przypadku otrzymania takiej instrukcji od pracownika medycznego przyłączyć do drenów pompy/ zestawu igłowego worek z roztworem chlorku sodu, aby wypchnąć immunoglobulinę ludzką normalną 10% do skrzydełek igły.	

17. Usunąć zestaw igłowy: • Zdjąć zestaw igłowy poprzez poluzowanie opatrunku wzdłuż wszystkich krawędzi. • Pociągnąć skrzydełka igły do góry i wyciągnąć igłę. • Delikatnie docisnąć gazikiem w miejscu po igle, przykryć opatrunkiem ochronnym. • Wyrzucić igłę(-y) do pojemnika na ostre przedmioty. - o Pojemnik na ostre przedmioty usunąć zgodnie z instrukcją dołączona do pojemnika lub skontaktować się z pracownikiem medycznym.	
18. Udokumentować infuzję: • Zdjąć odrywaną etykietę z numerem serii produktu i terminem ważności z fiolki leku HyQvia i wkleić ją do dziennika leczenia. • Zapisać datę, godzinę, dawkę, miejsce(-a) podania (jako pomoc w rotacyjnej zmianie miejsc) oraz ewentualne reakcje po każdym podaniu. • Wszelkie niewykorzystane resztki produktu w fiolce i jednorazowe materiały usunąć zgodnie z zaleceniami pracownika medycznego. • Zgłosić się na wizytę kontrolną u lekarza zgodnie z zaleceniami.	

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre działania niepożądane, takie jak ból głowy, dreszcze lub ból ciała, można zmniejszyć poprzez obniżenie szybkości podawania.

Poważne działania niepożądane

Infuzje leków takich jak HyQvia mogą sporadycznie prowadzić do wystąpienia poważnych, choć rzadkich, reakcji alergicznych. Możliwe jest wystąpienie nagłego spadku ciśnienia krwi oraz w odosobnionych przypadkach wstrząsu anafilaktycznego. Lekarze są świadomi możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i będą monitorowali pacjenta w trakcie pierwszych infuzji i po ich zakończeniu.

Do typowych objawów podmiotowych lub przedmiotowych należą: uczucie oszołomienia, zawrotów głowy lub omdlenia, wysypka skórna i świąd, obrzęk jamy ustnej lub gardła, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, nieprawidłowe tętno, ból w klatce piersiowej, zasinienie warg lub palców dłoni i stóp, niewyraźne widzenie.

W przypadku wystąpienia w trakcie infuzji któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Przyjmując lek HyQvia w domu, pacjent musi wykonać infuzję w obecności wyznaczonej osoby do opieki, która pomoże pacjentowi wykryć reakcje alergiczne, przerwie infuzję i w razie potrzeby sprowadzi pomoc.

Informacje na temat ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych i stosowania leku HyQvia w domu można znaleźć w punkcie 2 niniejszej ulotki.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 infuzji):

Reakcje miejscowe występujące w miejscu infuzji (obejmują wszystkie reakcje w miejscu infuzji wymienione poniżej). Reakcje te zazwyczaj ustępują po kilku dniach.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 infuzji):

- ból głowy
- mdłości (nudności)
- reakcje w miejscu infuzji, w tym ból, dyskomfort, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk i świąd
- uczucie ciepła, gorączka
- osłabienie (astenia), męczliwość (zmęczenie), brak energii (letarg) i ogólnie złe samopoczucie

Niezbyt częste działania niepożądane (dotyczą nie więcej niż 1 na 100 infuzji):

- zawroty głowy
- migrena
- odczucia takie jak drętwienie, mrowienie (parestezje)
- przyspieszone bicie serca (częstoskurcz)
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- ból w jamie brzusznej / tkliwość jamy brzusznej
- wzdęcie (powiększenie obwodu brzucha)
- biegunka
- wymioty
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- wysypka
- swędzenie (świąd)
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- ból mięśni (mialgia)
- ból stawów (artralgia)
- ból pleców
- ból kończyn (w tym dyskomfort w obrębie kończyn)
- bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej
- sztywność stawów
- reakcje w miejscu infuzji (takie jak odbarwienie, zasinienie, zaczerwienienie (krwiak), krwawienie (krwotok), pęknięcie naczynia krwionośnego, guz (guzek), stwardnienie, obrzmienie (obrzęk), dreszcze, uczucie pieczenia, wysypka)
- obrzęk narządów płciowych

Rzadkie działania niepożądane (dotyczą nie więcej niż 1 na 1000 infuzji):

- trzęsienie (drżenie)
- udar mózgu
- niedociśnienie tętnicze (hipotonia)
- trudności z oddychaniem (duszność)
- ból pachwiny
- brązowe zabarwienie moczu (hemosyderynuria)
- nadmierna potliwość (hiperhydroza)
- stan zapalny w miejscu infuzji
- zwiększone ucieplenie w miejscu infuzji
- odczucia takie jak drętwienie, mrowienie, mrowienie w miejscu infuzji (parestezje w miejscu infuzji)
- dodatni wynik testu Coombsa

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)

- wyciek w miejscu infuzji
- objawy grypopodobne

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek HyQvia

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Lek można przechowywać poza lodówką, w temperaturze powyżej +8°C i poniżej +25°C przez okres do 3 miesięcy. Nie należy umieszczać w lodówce leku, który był przechowywany w temperaturze pokojowej. Wyrzucić po 3 miesiącach przechowywania w temperaturze pokojowej lub po upływie terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Datę wyjęcia z lodówki zapisać na opakowaniu zewnętrznym.

Nie wstrząsać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony ich przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli roztwory są mętne bądź zawierają cząstki stałe lub osady.

Po otwarciu wszystkie niewykorzystane roztwory należy usuwać w fiolkach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek HyQvia

Lek HyQvia to zestaw dwóch fiolek zawierający:

- roztwór rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (etap 1 leku HyQvia/podawać w pierwszej kolejności) oraz
- roztwór immunoglobuliny ludzkiej normalnej 10% (etap 2 leku HyQvia/podawać w drugiej kolejności).

Zawartość każdej fiolki opisano poniżej:

1. Rekombinowana hialuronidaza ludzka

Fiolka zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką.

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, sodu fosforan, albumina ludzka, sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA), wapnia chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz również punkt 2, „**Lek HyQvia zawiera sól**”).

2. Immunoglobulina ludzka normalna 10%

Jeden mililitr roztworu w fiolce zawiera 100 mg immunoglobuliny ludzkiej normalnej, w tym co najmniej 98% immunoglobuliny G (IgG).

Substancją czynną leku HyQvia jest immunoglobulina ludzka normalna. Lek ten zawiera śladowe ilości immunoglobuliny A (IgA) (nie więcej niż 140 mikrogramów/ml, średnio 37 mikrogramów).

Pozostałe składniki tej fiolki to: glicyna i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek HyQvia i co zawiera opakowanie

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego (pod skórę)

Lek HyQvia dostarczany jest w opakowaniu zawierającym:

- jedną szklaną fiolkę rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej oraz
- jedną szklaną fiolkę immunoglobuliny ludzkiej normalnej 10%.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Immunoglobulina ludzka normalna 10% jest przezroczystym i bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Immunoglobulina ludzka normalna 10%	
Objętość (ml)	Ilość białka (g)	Objętość (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

Wytwórca:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines,
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>