

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HyQvia 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning til subkutan anvendelse

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

HyQvia er en enhed med to hætteglas: et hætteglas med humant normalt immunglobulin (immunglobulin 10 % eller IG 10 %) og et hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20).

Humant normalt immunglobulin (SCIg)*

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin	100 mg
(renhed på mindst 98 % IgG)	

Hvert hætteglas med 25 ml indeholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Hvert hætteglas med 50 ml indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin.

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin.

Hvert hætteglas med 200 ml indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin.

Hvert hætteglas med 300 ml indeholder: 30 g humant normalt immunglobulin.

Fordeling af IgG-subklasser (omtrentlige værdier):

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

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

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

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

Det maksimale indhold af IgA er 140 mikrogram/ml.

*Fremstillet af humant plasma fra donorer.

Rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

En ml indeholder:

Rekombinant humant hyaluronidase	160 enheder
----------------------------------	-------------

Hvert hætteglas med 1,25 ml indeholder: 200 enheder af rekombinant humant hyaluronidase.

Hvert hætteglas med 2,5 ml indeholder: 400 enheder af rekombinant humant hyaluronidase.

Hvert hætteglas med 5 ml indeholder: 800 enheder af rekombinant humant hyaluronidase.

Hvert hætteglas med 10 ml indeholder: 1.600 enheder af rekombinant humant hyaluronidase.

Hvert hætteglas med 15 ml indeholder: 2.400 enheder af rekombinant humant hyaluronidase.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

- Rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

rHuPH20 er rensed glycoprotein fra 447 aminosyrer, der er produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

- Natrium (som chlorid og som natriumfosfat)

Det samlede natriumindhold i rekombinant humant hyaluronidase er 4,03 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

IG 10 % er en klar eller let opaliserende og farveløs eller svagt gul opløsning. Opløsningen har en pH-værdi på 4,6 til 5,1 og en osmolalitet på 240 til 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 er en klar, farveløs opløsning. Opløsningen har en pH-værdi på 6,5 til 8,0 og en osmolalitet på 290 til 350 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsbehandling hos voksne, børn og unge (0-18 år) ved:

- Primære immundefektsyndromer (PID) med nedsat antistofproduktion (se pkt. 4.4).
- Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, som lider af svære eller recidiverende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten påvist specifikt antistofsvigt (PSAF)* eller serum IgG-værdi på < 4 g/l.

*PSAF = manglende evne til at opnå mindst en stigning til det dobbelte i IgG-antistoftiter for pneumokok polysaccharid- og popypeptid antigen-vacciner.

Immunmodulerende behandling hos voksne, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) ved:

- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP) som vedligeholdelsesbehandling efter stabilisering med IVIg.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen indledes og overvåges under opsyn af en læge med erfaring i behandling af lidelser i immunsystemet.

Lægemidlet skal administreres subkutant (s.c.). Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Dosis skal muligvis være individuel for hver patient afhængigt af den farmakokinetiske og kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan nødvendiggøre justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Nedenstående doser er angivet som en retningslinje.

Dosering

Substitutionsbehandling ved PID

Patienter, som ikke tidligere har fået immunglobulinbehandling

For at opnå et IgG dalniveau på 6 g/l skal dosis være i størrelsesordenen 0,4 til 0,8 g/kg legemsvægt pr. måned. Dosisintervallet til opretholdelse af steady-state-niveauer varierer fra 2 til 4 uger.

IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forbindelse med forekomsten af infektion. For at nedsætte infektionsraten kan det være nødvendigt at øge dosis og sigte efter højere IgG-dalniveauer (> 6 g/l).

Ved behandlingens indledning anbefales det, at behandlingsintervallerne for de første infusioner gradvist forlænges fra en dosis hver uge til op til en dosis hver 3. eller 4. uge. Den kumulerede månedlige dosis IG 10 % fordeles på doser hver uge, hver 2. uge osv. I henhold til de planlagte intervaller for behandlingen med HyQvia.

Patienter, der tidligere er behandlet med intravenøs immunglobulin (IVIg)

Til patienter, der skifter direkte fra IVIg, eller hvor en tidligere IVIg-dosis er angivet, administreres lægemidlet med samme dosis og hyppighed som i den tidligere IVIg-behandling. Hvis patienterne tidligere blev behandlet efter et 3-ugers doseringsregime, kan et længere interval på 4 uger opnås gennem administration af de samme ugentlige ækvivalenter.

Patienter, der tidligere er behandlet med subkutan immunglobulin (SCIg)

Den indledende dosis af lægemidlet er den samme som ved SCIg-behandling, men kan justeres til et interval på 3 eller 4 uger. Den første infusion gives en uge efter den sidste behandling med det tidligere immunglobulin.

Substitutionsbehandling ved SID

Den anbefalede dosis er 0,2 til 0,4 g/kg hver 3. til 4. uge.

IgG-dalkoncentrationen skal måles og vurderes sammen med forekomsten af infektion. Dosis skal justeres efter behov for at opnå optimal beskyttelse med infektioner. Det kan være nødvendigt at øge dosis hos patienter med vedvarende infektioner; en dosisreduktion kan overvejes, når patienten forbliver fri for infektioner.

Immunmodulerende behandling ved CIDP

Før start af behandling skal den tilsvarende ugentlige dosis beregnes ved at dividere den planlagte dosis med det planlagte dosisinterval i uger. Det typiske dosisintervalområde for HyQvia er 3 til 4 uger. Den anbefalede subkutane dosis er 0,3 til 2,4 g/kg legemsvægt pr. måned, administreret ad 1 eller 2 omgange over 1 eller 2 dage.

Der skal primært tages hensyn til patientens kliniske respons ved dosisjustering. Dosis skal muligvis tilpasses for at opnå det ønskede kliniske respons. Ved klinisk forværring kan dosis øges til det anbefalede maksimum på 2,4 g/kg pr. måned. Hvis patienten er klinisk stabil, kan der være behov for periodiske dosisreduktioner for at observere, om patienten stadig har behov for IG-behandling.

Det anbefales at lave et skema, der tillader gradvis optitrering af dosis over tid for at sikre patientens tolerabilitet, indtil den fulde dosis nås. I løbet af perioden for dosisoptitrering skal den beregnede HyQvia-dosis og anbefalede dosisintervaller følges for første og anden infusion. Alt efter den behandlende læges vurdering kan efterfølgende infusioner for patienter, der tager godt mod de 2 første infusioner, administreres ved gradvis at øge doser og dosisintervaller, baseret på volumen og den samlede infusionstid. En hurtigere optitrering af dosis kan overvejes, hvis patienten tolererer s.c. injektionsvolumen og de første 2 infusioner. Doser på mindre end, eller tilsvarende, 0,4 g/kg kan administreres uden optitrering, så længe patienten har tilstrækkelig tolerance.

Patienter skal være behandlet med stabile doser* af IVIg. Før behandling med lægemidlet påbegyndes, skal den tilsvarende ugentlige dosis beregnes ved at dividere den sidste IVIg-dosis med dosisintervallet i uger. Startdosis og doseringsfrekvens er den samme som patientens tidligere IVIg-behandling. Det typiske doseringsinterval for HyQvia er 4 uger. For patienter med mindre hyppig IVIg-dosering (længere end 4 uger) kan doseringsintervallet konverteres til 4 uger, mens den samme tilsvarende månedlige IgG-dosis bevares.

Som vist i tabellen herunder skal den beregnede 1. uges dosis (1. infusion) administreres 2 uger efter den sidste IVIg-infusion. En uge efter den første dosis skal den næste tilsvarende ugentlige dosis (2. infusion) administreres. En optitreringsperiode kan tage op til 9 uger (tabel 1) baseret på doseringsintervallet og tolerabilitet.

*(Variation i doseringsintervallet på op til ± 7 dage eller tilsvarende månedlig dosismængde på op til ± 20 % mellem patientens IgG-infusioner anses for at være en stabil dosis).

Tabel 1: Anbefalet optitreringsskema for IVIg til HyQvia-infusionsdosis

Uge*	Infusionsnummer	Dosisinterval	Eksempel for 100 g hver 4. uge
1	Ingen infusion		
2	1. infusion	Dosis hver uge	25 g
3	2. infusion	Dosis hver uge	25 g
4	3. infusion	Dosis hver 2. uge	50 g
5	Ingen infusion		
6	4. infusion	Dosis hver 3. uge	75 g
7	Ingen infusion		
8	Ingen infusion		
9	5. infusion	Dosis hver 4. uge	100 g (Fuld dosis opnået)

*1. infusion starter 2 uger efter sidste IVIg-dosis.

På en given infusionsdag bør den maksimale infusionsvolumen ikke overstige 1.200 ml ved patienter, der vejer ≥ 40 kg, eller 600 ml ved patienter, der vejer < 40 kg. I tilfælde af, at den maksimale daglige dosisgrænse overstiges, eller patienten ikke kan tolerere infusionsvolumen, kan dosen administreres i løbet af flere dage i opdelte doser med 48 til 72 timer mellem hver dosis for at muliggøre absorbering af infusionsvæsken på infusionsstedet/infusionsstederne. Dosen kan administreres op til 3 infusionssteder med en maksimal infusionsvolumen på 600 ml pr. sted (eller efter tolerabilitet). Ved brug af 3 steder er maksimum 400 ml pr. sted.

Pædiatrisk population

Substitutionsbehandling

Doseringskemaet hos børn og unge (0 til 18 år) er det samme som hos voksne. Doseringen baseres på kropsvægt og justeres efter den kliniske konsekvens. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Immunmodulerende behandling

Doseringskemaet hos børn og unge (0 til 18 år) er det samme som hos voksne. Doseringen baseres på den beregnede tilsvarende ugentlige dosis og justeres efter den kliniske konsekvens. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Lægemidlet er udelukkende til subkutan anvendelse og må ikke administreres intravenøst.

Hvert hætteglas med IG 10 % er forsynet med en passende tilsvarende mængde rHuPH20 (se pkt. 6.5). Hele indholdet af hætteglasset med rHuPH20 skal administreres, uanset om hele indholdet af hætteglasset med IG 10 % administreres eller ej.

Lægemidlets 2 komponenter skal administreres efter hinanden gennem den samme subkutane kanyler, idet rHuPH20 administreres først, efterfulgt af IG 10 %.

Eksempel: Patient får ordineret 110 gram (g) HyQvia. Det kræver 3 hætteglas på 30 g og 1 hætteglas på 20 g for at opnå den totale dosis på 110 g/1.100 ml af HyQvia-komponenten IG 10 %. Volumen af rHuPH20 vil være $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Hvis dosen er større end 120 g, kan HyQvia administreres i løbet af flere dage i opdelte doser med 48 til 72 timers mellemrum mellem doserne for at muliggøre absorbering af infusionsvæsken på infusionsstedet/infusionsstederne.

Der kan opstå lækage på infusionsstedet under eller efter subkutan administration af immunglobulin, herunder HyQvia. Overvej at bruge længere kanyler (12 mm eller 14 mm) og/eller mere end et infusionssted. Et eventuelt skift af kanylestørrelse skal overvåges af den behandlende læge.

Behandling i hjemmet

I de tilfælde, hvor subkutan infusion med HyQvia anvendes i hjemmet, skal behandlingen indledes og overvåges af en læge med erfaring i vejledning af patienter i hjemmebehandling. Patienten eller en omsorgsperson vil blive instrueret i infusionsteknik, brug af infusionspumpe eller sprøjtepumpe, udfyldelse af infusionsdagbog, genkendelse af mulige alvorlige bivirkninger og forholdsregler, der skal tages, hvis de forekommer.

HyQvia kan administreres som en fuld behandlingsdosis på op til 3 infusionssteder hver 4. uge. Hyppigheden og antallet af infusionssteder tilpasses under hensyntagen til mængde, samlet infusionstid og tolerabilitet, således at patienten får den rette ugentlige dosis. Hvis en patient glemmer en dosis, administreres den glemte dosis snarest muligt, og derefter genoptages den planlagte behandling.

Infusion vha. udstyr

Komponenten IG 10 % skal infunderes med en Pumpe. Komponent rHuPH20 kan skubbes med hånden eller infunderes med en Pumpe. Det kan være nødvendigt med en 24 gauge kanyler, for at patienter kan infunderes med en indgivelseshastighed på 300 ml/timen/infusionssted. Kanyler med en mindre diameter kan dog bruges, hvis en langsommere indgivelseshastighed er acceptabel. Til hætteglasstørrelsen på 1,25 ml rHuPH20 bruges en kanyler i størrelsen 18 til 22 gauge til at udtage indholdet fra hætteglasset for at hindre, at proppen bliver beskadiget. Til alle størrelser hætteglas kan der anvendes en enhed med eller uden kanyler til at udtage indholdet fra hætteglasset.

Infusionssted

Det/de foreslåede sted(er) til infusion af lægemidlet er maven og lårene. Hvis der bruges 2 infusionssteder, bør disse være på hver sin laterale side af kroppen. Hvis der bruges tre infusionssteder, bør disse være mindst 10 cm fra hinanden. Undgå steder, hvor knogler træder frem, eller arrede områder. Lægemidlet må ikke infunderes i eller omkring et inficeret område eller et område med akut inflammation på grund af fare for spredning af en lokal infektion. Undgå området mindst 5 cm omkring navlen.

Infusionshastighed

Det anbefales, at rHuPH20-komponenten administreres med konstant hastighed og at administrationshastigheden for IG 10 % ikke øges over den anbefalede hastighed, især når patienten lige er begyndt på behandling med HyQvia.

Først infunderes hele dosen af rHuPH20-opløsning med en hastighed på 1 til 2 ml/minut (eller 60 ml/t til 120 ml/t) for hvert infusionssted eller efter tolerance. Inden for 10 minutter efter rHuPH20 startes infusionen af den fulde dosis IG 10 % pr. sted, gennem det samme subkutane kanylesæt.

Følgende infusionshastigheder anbefales for IG 10 % pr. infusionssted.

Tabel 2: Anbefalede infusionshastigheder for IG 10 % pr. infusionssted

Interval/minutter	Personer < 40 kg		Personer ≥ 40 kg	
	2 første infusioner (ml/time/infusionssted)	Efterfølgende 2-3 infusioner (ml/time/infusionssted)	2 første infusioner (ml/time/infusionssted)	Efterfølgende 2-3 infusioner (ml/time/infusionssted)
10 minutter	5	10	10	10
10 minutter	10	20	30	30
10 minutter	20	40	60	120
10 minutter	40	80	120	240
Resterende infusioner	80	160	240	300

Hvis patienten tolererer de indledende infusioner ved fuld dosis pr. sted og maksimal hastighed, kan en øgning af hastigheden for de efterfølgende infusioner overvejes efter lægens og patientens vurdering.

For instruktioner om håndtering og klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

HyQvia må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Overfølsomhed over for det aktive stof (IgG) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1 (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed over for humant immunglobulin, især i meget sjældne tilfælde af IgA-mangel når patienten har antistoffer mod IgA.

Kendt systemisk overfølsomhed over for hyaluronidase eller rHuPH20.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden for biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hvis HyQvia ved et uheld administreres i en blodåre, kan der opstå chok hos patienten.

Den anbefalede infusionshastighed, der er anført i punkt 4.2, bør overholdes. Patienterne skal overvåges omhyggeligt i hele infusionsperioden, især når patienterne begynder på behandlingen.

Visse bivirkninger kan opstå hyppigere hos patienter, der får humant normalt immunglobulin første gang, eller i sjældne tilfælde når der skiftes fra et andet immunglobulinpræparat, eller når der har været en lang pause siden den foregående infusion.

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at:

- præparatet infunderes langsomt i starten (se pkt. 4.2).
- patienterne overvåges omhyggeligt i hele infusionsperioden for at se, om der er symptomer af nogen art. Især patienter, der ikke tidligere har fået humant normalt immunglobulin, patienter, der er skiftet fra et alternativt præparat, eller hvor der har været en lang pause siden den foregående infusion, bør overvåges under den første infusion og i den første time efter den første infusion, så mulige tegn på bivirkninger opdages.

Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter administrationen.

Når behandlingen gives hjemme, bør der være støtte til rådighed fra en anden person, der kan tage ansvaret for at behandle bivirkninger eller tilkalde hjælp, hvis en alvorlig bivirkningsreaktion skulle opstå. Patienter, der behandler sig selv hjemme, og/eller deres værge bør desuden have fået undervisning i at finde tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner.

I tilfælde af bivirkninger skal administrationshastigheden enten reduceres, eller infusionen skal ophøre. Påkrævet behandling afhænger af arten og sværhedsgraden af bivirkningen. I tilfælde af chok skal infusionen ophøre straks, og patienten skal behandles for chok.

Der sås ikke kroniske hudforandringer under de kliniske studier. Patienterne bør orienteres om at indberette eventuelle kroniske inflammationer, små knuder eller inflammation, der opstår på infusionsstedet og varer mere end nogle få dage.

Overfølsomhed over for IG 10 %

Egentlige overfølsomhedsreaktioner er sjældne. De kan især opstå hos patienter med anti-IgA-antistoffer, som skal behandles med særlig forsigtighed. Patienter med anti-IgA-antistoffer, for hvem behandling med SCIg-præparater er den eneste mulighed, må kun behandles med HyQvia under tæt opsyn af en læge.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin inducere et blodtryksfald med anafylaktisk reaktion, selv hos patienter, der har tålt tidligere behandling med humant normalt immunglobulin.

- Hvis en patient har høj risiko for nogen som helst allergisk reaktion, må lægemidlet kun administreres, hvor støttende pleje er til rådighed ved livstruende reaktioner.
- Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på anafylakse/overfølsomhedsreaktioner (nældefeber, pruritus, generaliseret urticaria, thoraxkonstriktion, hvæsende åndedræt og hypotension).
- Afhængigt af sværhedsgraden af den medfølgende reaktion og den medicinske praksis kan præmedicinering forebygge denne type reaktion.
- Hvis der er kendt anafylakse eller svær overfølsomhed over for humant immunglobulin, bør dette noteres i patientens journal.

Overfølsomhed over for rHuPH20

Ved enhver mistanke om allergisk reaktion eller en reaktion, der kan være anafylaktisk, efter administration af rHuPH20, bør infusionen straks ophøre, og medicinsk standardbehandling gives ved behov

rHuPH20's immunogenicitet

Udvikling af ikke-neutraliserende antistoffer og neutraliserende antistoffer mod rHuPH20-komponenten er rapporteret hos patienter, der har fået HyQvia i kliniske studier. Der er en potentiel risiko for, at sådanne antistoffer krydsreagerer med endogen hyaluronidase, som er kendt for at komme til udtryk i voksne mænds testikler, epididymis og sperma. Det vides ikke, om disse antistoffer kan have klinisk signifikans hos mennesker (se pkt. 4.8).

Tromboemboli

Arterielle og venøse tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde, dyb venetrombose og lungeemboli, er blevet forbundet med brugen af immunglobuliner. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede inden anvendelse af immunglobuliner. Der skal udvises forsigtighed ved patienter med allerede eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser (som høj alder, hypertension, diabetes mellitus og tidligere vaskulær sygdom eller trombosetilfælde, patienter med erhvervet eller nedarvede trombofililidelser, patienter med længere perioder med immobilisering, svært

hypovolæmiske patienter, patienter med sygdomme, som øger blodets viskositet). Der skal overvåges for tegn og symptomer på trombose, og blodviskositeten skal vurderes hos patienter, der har risiko for hyperviskositet. Trombose kan også forekomme, uden at kendte risikofaktorer er til stede.

Patienterne skal informeres om de første symptomer på tromboemboliske hændelser, herunder stakåndethed, smerter og hævelse i en ekstremitet, fokalneurologiske udfald og brystmerter, og skal rådes til at kontakte deres læge straks efter symptomernes indtræden.

Hæmolytisk anæmi

Immunglobulinprodukter indeholder antistoffer mod blodtyper (f.eks. A, B, D), som kan optræde som hæmolysiner. Disse antistoffer bindes til de røde blodlegemers epitoper (som kan spores som en positiv direkte antiglobulintest [DAT, (Coombs' test)]) og kan i sjældne tilfælde forårsage hæmolyse. Modtagere af immunglobulinpræparater bør overvåges for at se, om der er kliniske tegn og symptomer på hæmolyse.

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er blevet rapporteret at forekomme i forbindelse med IVIg- og SCIg-behandling. Symptomerne begynder som regel fra flere timer og op til 2 dage efter behandlingen med immunglobulin. Patienterne skal informeres om de første symptomer, som omfatter alvorlig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, fotofobi, kvalme og opkastning. Ophør af behandlingen med immunglobulin kan medføre bedring i AMS inden for adskillige dage uden følgevirkninger. Undersøgelser af cerebrospinalvæske er ofte positive for pleocytose med op til flere tusinde celler pr. mm³, hovedsageligt fra den granulocytiske serie, og et forhøjet proteinniveau på op til flere hundrede mg/dl.

AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling i høje doser (2 g/kg). Fra data efter markedsføringen blev der ikke observeret nogen tydelig forbindelse mellem AMS og højere doser. Der sås højere hyppigheder af AMS hos kvinder.

Interferens i serologiske test

Efter infusion af immunglobulin kan den forbigående stigning i de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i misvisende positive resultater i serologiske test.

Passiv overførsel af antistoffer mod antigener på erythrocytoverfladen, f.eks. A, B, D, kan påvirke nogle serologiske test af antistoffer i røde blodlegemer, for eksempel den direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs' test).

Infusion af immunglobulinpræparater kan medføre falsk positive resultater i analyser, der afhænger af detektion af beta-D-glukaner til diagnosticering af svampeinfektioner. Dette kan være ved i ugerne efter infusion af præparatet.

Overførbare stoffer

Humant normalt immunglobulin og humant serumalbumin (stabilisator for rHuPH20) fremstilles af humant plasma. Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner som følge af brugen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkelte bloddonationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører og inklusion af effektive produktionstrin til inaktivering/fjernelse af virus. På trods heraf kan muligheden for overførsel af smitstoffer ikke helt udelukkes, når der administreres lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyopdagede virus og andre patogener.

Forholdsreglerne anses for effektive over for kappeklædte virus, såsom human immundefektvirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV), og over for de ikke-kappeklædte virus hepatitis A (HAV) og parvovirus B19.

Der er betryggende klinisk evidens med hensyn til manglende overførsel af hepatitis A eller parvovirus B19 sammen med immunglobulin, og det antages desuden, at antistofindholdet bidrager i væsentlig grad til virussikkerhed.

Natriumindhold

IG 10 %-komponenten er i det væsentlige natriumfri. rHuPH20 indeholder følgende mængde (mg) natrium pr. hætteglas:

1,25 ml indeholder 5,0 mg natrium.
2,5 ml indeholder 10,1 mg natrium.
5 ml indeholder 20,2 mg natrium.
10 ml indeholder 40,3 mg natrium.
15 ml indeholder 60,5 mg natrium.

Det svarer til 0,25 til 3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende svækkede virusvacciner

Administration af immunglobulin kan i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder påvirke virkningen af levende svækkede virusvacciner som mæslinger, røde hunde, fåresyge og varicella. Efter administration af dette lægemiddel bør der være et interval på 3 måneder før vaccination med levende svækkede virusvacciner. I tilfælde af mæslinger kan denne påvirkning vare i op til 1 år. Derfor bør patienter, der modtager mæslingevaccine, have kontrolleret deres antistofstatus.

Pædiatrisk population

De anførte interaktioner gælder for både voksne og børn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er på nuværende tidspunkt ingen kliniske sikkerhedsdata for dette lægemiddel for så vidt angår fertilitet.

Den kliniske erfaring med immunglobulin tyder på, at der ikke kan forventes nogen skadelige virkninger af IG 10 % på fertiliteten.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af rHuPH20 med hensyn til reproduktionspotentialitet ved de doser, der anvendes til facilitering af administration af IG 10 % (se pkt. 5.3).

Graviditet

Dette lægemiddels sikkerhed ved anvendelse under human graviditet er ikke fastlagt i kontrollerede kliniske studier, og HyQvia skal derfor gives med forsigtighed til gravide kvinder og ammende mødre.

Ni kvinder, som tidligere var blevet behandlet med HyQvia, blev inkluderet i et prospektivt, ukontrolleret, multicenter graviditetsregister efter tilladelse til markedsføring (studie 161301). Af de 8 graviditeter med kendte udfald var der 8 levendefødte spædbørn med normale APGAR-scorer. Der var ingen specificerede barsels- eller fødselskomplikationer. Ingen uønskede hændelser blev rapporteret i forbindelse med dette lægemiddel. Fire (4) mødre blev testet for anti-rHuPH20 bindende eller neutraliserende antistoffer, og ingen antistoffer blev påvist.

Det er påvist, at immunglobuliner passerer placenta, især i tredje trimester. Den kliniske erfaring med immunglobuliner tyder på, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på graviditetsforløbet eller på fostret og det nyfødte barn.

Forsøg af udviklings- og reproduktionstoksikologi er udført med rHuPH20 hos mus og kaniner. Der blev ikke forbundet nogen bivirkninger på graviditeten og fostrets udvikling med anti-rHuPH20-antistoffer. I disse dyreforsøg blev moderens antistoffer mod rHuPH20 overført til afkommet *in utero*. Virkningerne af antistoffer mod rHuPH20-komponenten i dette lægemiddel på det humane embryo eller på udviklingen af det humane foster er ukendte på nuværende tidspunkt (se pkt. 5.3).

Amning

Immunglobuliner udskilles i mælken og kan bidrage til at beskytte det nyfødte barn mod patogener, der passerer gennem slimhinden. Et spædbarn i graviditetsregisteret (studie 161301) blev ammet. Alle bivirkninger blev rapporteret som ikke-relaterede til tidligere eller igangværende HyQvia-behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Visse bivirkninger forbundet med dette lægemiddel, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8), kan hæmme evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever bivirkninger under behandlingen, skal vente på, at de forsvinder, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

IG 10 %

Bivirkninger som kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lænderygsmærter kan af og til forekomme.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin forårsage et pludseligt blodtryksfald og i enkeltstående tilfælde anafylaktisk chok, selv når patienten ikke har udvist nogen overfølsomhed over for tidligere administration.

Lokale reaktioner på infusionsstederne: hævelse, ømhed, rødme, induration, lokal varme, kløe, blå mærker og udslæt kan hyppigt forekomme.

Tilfælde af forbigående aseptisk meningitis, forbigående hæmolytiske reaktioner, stigning i serumkreatininniveauet og/eller akut nyresvigt er set med humant normalt immunglobulin, se pkt. 4.4.

Tromboemboliske reaktioner som myokardieinfarkt, slagtilfælde, lungeemboli og dyb venetrombose er set i sjældne tilfælde med IVIg- og SCIG-præparater.

For oplysninger om sikkerhed i forbindelse med overførbare stoffer, se pkt. 4.4.

rHuPH20

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen under brug af rHuPH20 i tilsvarende præparater, administreret subkutant til dispersion og absorption af subkutant administrerede væsker og lægemidler, var lette lokale reaktioner på infusionsstedet, såsom erytem og smerter. Ødemer er hyppigst rapporteret i forbindelse med subkutan administration af store mængder væske.

Antistoffer mod rHuPH20

I alt 13 ud af 83 personer, som deltog i et pivotalt PID-studie, udviklede et antistof, der var i stand til at binde sig til rHuPH20, mindst én gang i løbet af det kliniske studie. Disse antistoffer var ikke i stand til at neutralisere rHuPH20. Der kunne ikke påvises nogen tidsmæssig forbindelse mellem bivirkninger og forekomsten af antistofferne anti-rHuPH20. Der var ingen øget forekomst eller sværhedsgrad af bivirkninger hos de patienter, der udviklede antistoffer mod rHuPH20.

I alt 16 ud af 132 patienter, som fik rHuPH20, udviklede anti-rHuPH20-bindende antistoffer mindst én gang i CIDP-studier, som omfattede 289 patientårs opfølgning. To personer udviklede neutraliserende anti-rHuPH20-antistoffer. Ingen virknings- eller sikkerhedsproblemer blev identificeret ved forekomsten af bindende eller neutraliserende antistofpositivitet.

Skematisk liste over bivirkninger

HyQvias sikkerhed blev evalueret hos 228 patienter, der modtog i alt 7.287 infusioner i 6 kliniske studier. Det omfattede 4 kliniske studier (160602, 160603, 160902 og 161101) med 124 patienter med PID, der modtog 3.202 infusioner og 2 kliniske studier (161403 Epoch 1 og 161505) med 104 patienter med CIDP, der modtog 4.085 HyQvia-infusioner.

Tabellen nedenfor er klassificeret efter MedDRA (27.1) systemorganklasse (SOK og foretrukken term-niveau).

Hyppigheder er blevet evalueret ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger er inden for hver hyppighedsgruppering anført efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3: Hyppighed af bivirkninger pr. infusion rapporteret hos patienter i behandling med HyQvia i kliniske studier (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 og 161505) og ved sikkerhedsovervågning efter markedsføring; rapporteringshyppighed pr. patient eller pr. infusion

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed pr. patient N=228	Hyppighed pr. infusion N=7.287
Infektioner og parasitære sygdomme	Aseptisk meningitis*	Ikke kendt	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed*	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig	Ikke almindelig
	Migræne	Almindelig	Ikke almindelig
	Paræstesi	Almindelig	Ikke almindelig
	Brændende fornemmelse	Almindelig	Ikke almindelig
	Tremor	Almindelig	Sjælden
	Cerebrovaskulært insult og iskæmisk stroke	Ikke almindelig	Sjælden

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed pr. patient N=228	Hyppighed pr. infusion N=7.287
Hjerte	Sinustakykardi og takykardi	Almindelig	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension og stigning i blodtryk	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Hypotension	Almindelig	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Almindelig	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
	Abdominal smerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen og ømhed i abdomen	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Diarré	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Opkastning	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Abdominal distension	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Erytem	Almindelig	Ikke almindelig
	Pruritus	Almindelig	Ikke almindelig
	Udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt og papuløst udslæt	Almindelig	Ikke almindelig
	Urticaria	Almindelig	Ikke almindelig
	Hyperhidrose	Almindelig	Sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Almindelig	Ikke almindelig
	Artralgi	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Ubehag i lemmer og smerter i ekstremiteter	Almindelig	Ikke almindelig
	Rygsmarter	Almindelig	Ikke almindelig
	Ledstivhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Muskuloskeletale brystsmarter	Almindelig	Ikke almindelig
	Lyskesmerter	Almindelig	Sjælden
Nyrer og urinveje	Hæmosiderinuri	Almindelig	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	• Lokale reaktioner (i alt)	Meget almindelig	Meget almindelig
	- Ubehag på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet, smerter på injektionsstedet, smerter på punkturstedet og ømhed	Meget almindelig	Almindelig
	- Erytem på infusionsstedet og erytem på injektionsstedet	Meget almindelig	Almindelig
	- Ødem på infusionsstedet, ødem på injektionsstedet, hævelse på infusionsstedet, hævelse på injektionsstedet og hævelse (lokal)	Meget almindelig	Almindelig
	- Pruritus på infusionsstedet, pruritus på injektionsstedet, pruritus på punkturstedet og vulvovaginal pruritus	Meget almindelig	Almindelig
	- Infusionsrelateret reaktion	Almindelig	Ikke almindelig

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed pr. patient N=228	Hyppighed pr. infusion N=7.287
	- Blåt mærke på infusionsstedet, blåt mærke på injektionsstedet, hæmatom på infusionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, blødning på infusionsstedet og blåt mærke på karpunkturstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	- Reaktion på infusionsstedet, reaktion på injektionsstedet og reaktion på punkturstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	- Fortykkelse på infusionsstedet, fortykkelse på injektionsstedet og knude på infusionsstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	- Misfarvning på infusionsstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	- Udslæt på infusionsstedet og udslæt på injektionsstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	- Induration på infusionsstedet og induration på injektionsstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	- Varmefornemmelse på infusionsstedet	Almindelig	Sjælden
	- Paræstesi på infusionsstedet og paræstesi på injektionsstedet	Almindelig	Sjælden
	- Inflammation på infusionsstedet	Almindelig	Sjælden
	- Lækage på infusionsstedet*	Ikke kendt	Ikke kendt
	- Hedetur og pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
	- Influenzalignende sygdom*	Ikke kendt	Ikke kendt
	Asteni, træthed, letargi og utilpashed	Meget almindelig	Almindelig
	Kulderystelser	Almindelig	Ikke almindelig
	Ødem, perifert ødem og hævelse (systemisk)	Almindelig	Ikke almindelig
	Lokaliseret ødem, perifer hævelse og hudødem	Almindelig	Ikke almindelig
	Gravitationelt ødem, genitalt ødem, skrotal hævelse og vulvovaginal hævelse	Almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser	Positiv direkte Coombs' test og positiv Coombs' test	Almindelig	Sjælden

* Bivirkninger fra sikkerhedsovervågning efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De mest almindelige lokale reaktioner, der sås under de pivotale kliniske studier, omfatter smerter på infusionsstedet, erytem på infusionsstedet og ødem på infusionsstedet. Størstedelen af de lokale reaktioner var milde og selvbegrænsende. I PID-studierne var 2 tilfælde af lokale bivirkninger svære (smerte på infusionsstedet og hævelse på infusionsstedet), og i CIDP-studierne var 4 tilfælde svære (extravasation på infusionsstedet, inflammation på infusionsstedet, pruritus på infusionsstedet og reaktion på infusionsstedet). I PID-studierne var der 2 tilfælde af forbigående genitalt ødem, hvoraf det ene blev betragtet som svært, som skyldtes diffusion af lægemidlet fra infusionsstedet i maven. I CIDP-studierne var der et mildt tilfælde af genitalt ødem (hævelse af penis). Der blev ikke set hudforandringer, som ikke forsvandt under det kliniske studie.

Pædiatrisk population

PID

I det pivotale studie 160603 havde 2 af de 24 pædiatriske patienter samlede anti-rHuPH20 antistofniveauer 1:160 eller derover. Ingen havde neutraliserende antistoffer.

Et prospektivt, fase 4, multicenterstudie i Europa evaluerede 42 pædiatriske personer (i alderen 2 til < 18 år) som tidligere havde modtaget immunoglobulinterapi (studie 161504). Ingen nye sikkerhedsproblemer er identificeret. Ingen personer var positive (titer ≥ 160) for bindende anti-rHuPH20 antistoffer. HyQvia viste sig at være sikkert og var tolereret af pædiatriske personer (i alderen 2 til < 18 år) med primære immundefektsygdomme.

Resultater af kliniske studier indikerer, at sikkerhedsprofilen for den voksne og for den pædiatriske population, herunder med hensyn til art, hyppighed, sværhedsgrad og reversibilitet af bivirkninger, var ens.

CIDP

HyQvia er ikke blevet evalueret i kliniske studier med børn eller unge (0 til 18 år) med CIDP.

Ældre patienter

Primær immundefekt

Sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (EU 161302, USA 161406) omfattede hhv. 15 og 77 ældre personer. Overordnet set blev der ikke observeret væsentlige forskelle i sikkerhed mellem PID-personer over 65 år og dem, som var mellem 18 og 65 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Følgerne af en overdosis er ikke kendte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsera og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, for ekstravaskulær administration, ATC-kode: J06BA01.

Virkningsmekanisme

Komponenten IG 10 %, giver den terapeutiske virkning ved dette lægemiddel. rHuPH20 faciliterer dispersionen og absorptionen af IG 10 %.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af opsoniserende og neutraliserende antistoffer mod smitstoffer. Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der findes i den normale population. Det fremstilles sædvanligvis af humant plasma poollet af mindst 1.000 donationer. Proportionaliteten i dets fordeling af IgG-subklasser er tæt på fordelingen i naturligt humant plasma. Passende doser af humant normalt

immunglobulin kan genoprette abnormt lave IgG-niveauer til det normale niveau.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsbehandling er ikke klarlagt fuldt ud, men omfatter immunmodulerende virkninger.

Rekombinant humant hyaluronidase er en opløselig rekombinant form af humant hyaluronidase, der øger det subkutane vævs permeabilitet gennem midlertidig depolymerisering af hyaluronan. Hyaluronan er et polysakkarid, der findes i den intercellulære matrix i bindevævet. Det depolymeriseres af det naturligt forekommende enzym hyaluronidase. I modsætning til de stabile strukturkomponenter i den interstitielle matrix har hyaluronan en meget hurtig omsætning med en halveringstid på ca. 0,5 dag. rHuPH20 i HyQvia virker lokalt. Virkningerne af hyaluronidase er reversible, og permeabiliteten i det subkutane væv genoprettes inden for 24 til 48 timer.

Klinisk virkning og sikkerhed

PID

HyQvias virkning og sikkerhed blev vurderet i et fase 3-studie (160603) med 83 patienter med PID. Patienterne blev behandlet med det med enten 3 eller 4 ugers behandlingsintervaller i alt i 12 måneder (efter en kort titreringsperiode). Dosen var baseret på den tidligere behandling med intravenøst IG 10 % (320 til 1.000 mg/kg kropsvægt i 4 uger) og blev individuelt tilpasset, idet det blev sikret, at IgG-niveauerne var tilstrækkelige under hele studiet.

Resultaterne af studiet viste, at tallet for validerede, akutte, alvorlige bakterieinfektioner om året under behandling med HyQvia var 0,025 (øvre grænse for enkeltsidigt 99 % konfidensinterval var 0,046). Den samlede infektionsrate var mindre under administrationen af HyQvia end under de 3 måneders intravenøse administration af IG 10 %: punktestimatet for infektionsraten på årsbasis var 2,97 (95 % CI: 2,51 til 3,47) for HyQvia og 4,51 (95 % CI: 3,50 til 5,69) for infusioner med intravenøst IG 10 %.

Næsten alle deltagerne i studiet var i stand til at opnå samme dosisinterval med HyQvia, som de havde med den intravenøse administration. Otteoghalvfjerds (78) af 83 (94 %) personer opnåede samme 3 eller 4 ugers dosering, mens én gik ned fra 4 til 3 uger, én fra 4 til 2 uger og én fra 3 til 2 uger (2 personer trak sig ud under titreringsperioden).

Mediantallet for infusionssteder pr. måned med HyQvia var 1,09, hvilket var en smule lavere end mediantallet for infusionssteder med intravenøst IG 10 %, der blev anvendt i dette studie (1,34), og betydeligt lavere end mediantallet for infusionssteder i studiet af subkutan administration af IG 10 % (21,43).

Seksogtres (66) patienter, der gennemførte det pivotale fase 3-studie, deltog i et udvidet studie (160902) til evaluering af langtidssikkerheden, -tolerabiliteten og -virkningen af HyQvia ved PID. Den samlede kombinerede eksponering af PID-patienter i begge studier var 187,69 patientår. Den længste eksponering for voksne var 3,8 år og for pædiatriske patienter 3,3 år.

Studie 161302 (EU):

Dette ikke-interventionelle sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring til evaluering af langtidssikkerheden af HyQvia hos personer, som blev behandlet med HyQvia, blev gennemført i ca. 6 år. I alt 111 voksne personer deltog i studiet. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 46,2 (standardafvigelse [SD]=14,69) år, og 14,2 % (n=15) af personerne var 65 år eller ældre. Over halvdelen af personerne var kvinder (n=60; 56,6 %), hvoraf 56,7 % var i den fertile alder. Dette studie bekræfter HyQvias kendte sikkerhedsprofil.

Studie 161406 (USA):

Dette ikke-interventionelle sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring til evaluering af langtidssikkerheden af HyQvia blev gennemført i ca. 6 år. I alt 253 voksne personer med PID deltog.

Gennemsnitsalderen var 57,0 år, 30,4 % (n=77) var 65 år eller ældre, og 79,1 % (n=200) var kvinder, hvoraf 22,5 % (n=45) var i den fertile alder. Dette studie bekræfter HyQvias kendte sikkerhedsprofil.

CIDP

Studie 161403 (ADVANCE-1):

I et multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, fase 3-studie gennemgik 132 voksne patienter med CIDP virknings-, sikkerheds- og tolerabilitetsevaluering af HyQvia som en vedligeholdende behandling til forebyggelse af relaps, der tillader selv-infusion af en samlet terapeutisk dosis hver 2. til 4. uge. Studiet tilmeldte patienter, der var ≥ 18 år gamle (mænd eller kvinder) på screeningstidpunktet, som havde en dokumenteret diagnose på definitiv eller sandsynlig CIDP i overensstemmelse med kriterierne fra European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) fra 2010. Alle kvalificerede patienter havde tidligere reageret på IgG-behandling (delvis eller fuldstændig resolution af neurologiske symptomer og defekter) og var på en stabil IVIg-behandlingsdosis inden for et doseringsområde tilsvarende en kumulativ månedlig dosis på 0,4 g til 2,4 g/kg kropsvægt, der blev administreret intravenøst i mindst 12 uger før screeningen. Det primære endpoint var proportionen af personer, der oplevede et relaps, som er defineret som en stigning på ≥ 1 point relativt til udgangspunktet før s.c.-behandling i 2 sammenhængende tilpassede INCAT-invaliditetsscorer (inflammatory neuropathy cause and treatment), der er hentet med mindre end 7 dages mellemrum. Analysen af det primære endpoint, som blev foretaget med passende post-hoc-strategier til håndtering af interkurrente hændelser og manglende resultatværdier vha. flere tilskrivninger, afslørede en hyppighed af relaps på 15,5 % (95 % CI: 8,36; 26,84) i HyQvia-gruppen og 31,7 % (95 % CI: 21,96; 43,39) i placebo-grupperne. Behandlingsforskellen var -16,2 (95 % CI: -29,92; -1,27) til fordel for HyQvia i forhold til placebo.

Studie 161505 (ADVANCE-3):

Studie 161505 var et fase 3B, langtids-multicenterstudie i den subkutane behandling med HyQvia til voksne personer med CIPD, der tidligere havde fået behandling med HyQvia (eller placebo) i studie 161403. Det primære formål med studiet var at indsamle langtidsdata om HyQvias sikkerhed, tolerabilitet og virkning (kun som undersøgende foranstaltninger) hos forsøgspopulationen. Tilmelding til dette studie var åben for deltagere, som gennemførte studie 161403 Epoch 1 uden forværring af CIDP. I alt blev 85 deltagere, som gennemførte studie 161403 og opfyldte udvælgelseskriterierne for studie 161505, tilmeldt og behandlet. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed for HyQvia var 31,1 måneder (interval: 0 til 77,3). Den samlede eksponeringstid var 219,9 patientår. Sikkerhedsresultaterne bekræftede den kendte sikkerhedsprofil for HyQvia og afslørede ingen nye sikkerhedsproblemer. I alt 10 deltagere ud af de 77 evaluerbare patienter udviklede et CIDP-relaps under studiet. Den halvårslige og årlige hyppighed af relaps var henholdsvis 0,023 og 0,045.

Pædiatrisk population

PID

I de pivotale studier blev HyQvia evalueret hos 24 pædiatriske patienter, herunder 13 patienter mellem 4 og < 12 år og 11 mellem 12 og < 18 år, som blev behandlet i op til 3,3 år med en samlet sikkerhedserfaring svarende til 48,66 patientår (som beskrevet i afsnittet Klinisk virkning og sikkerhed). Der sås ingen væsentlige forskelle i HyQvias farmakodynamiske virkning eller sikkerhed for pædiatriske patienter i forhold til voksne. Se pkt. 4.2 og 4.8.

Lægemidlet blev evalueret hos 42 pædiatriske personer (i alderen 2 til < 18 år), i et fase 4, ikke-kontrolleret, multicenterstudie, som tidligere havde modtaget immunoglobulininterapi. Ingen nye sikkerhedsproblemer er identificeret hos pædiatriske personer med primære immundefektsygdomme.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med HyQvia i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af PID som model for substitutionsbehandling. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

CIPD

HyQvia er ikke blevet evalueret i kliniske studier med børn eller unge (0 til 18 år) med CIDP.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan administration af HyQvia hos patienter med PID nås maksimale serumniveauer for IgG i modtagerens kredsløb efter ca. 3 til 5 dage.

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i det retikuloendoteliale systems celler.

PID

HyQvias farmakokinetik blev evalueret i kliniske studier (160601, 160602 og 160603) hos patienter med PID i alderen 12 år og opefter. Data fra de kliniske PID-studierviser, at dalniveauerne for IgG i serum kan bevares ved doseringsregimer på 320 til 1.000 mg/kg kropsvægt for hver 4 uger med administrationsintervaller på 3 eller 4 uger.

De farmakokinetiske resultater er vist i skemaet nedenfor, hvor de sammenlignes med data for intravenøs administration af IG 10 %, der blev opnået i samme studie.

Tabel 4: Farmakokinetiske parametre for HyQvia sammenlignet med intravenøs administration af IG 10 %

Parameter	HyQvia Median (95 % CI) N=60	IVIg 10 % Median (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 til 11,2)	10,1 (9,5 til 10,9)
AUC pr. uge [g*day/l]	90,52 (83,8 til 98,4)	93,9 (89,1 til 102,1)
T _{max} [dage]	5,0 (3,3 til 5,1)	0,1 (0,1 til 0,1)
Angivelig clearance eller clearance [ml/kg pr. dag]	1,6 (1,4 til 1,79)	1,4 (1,2 til 1,4)
Terminal halveringstid [dage]	45,3 (41,0 til 60,2)	35,7 (32,4 til 40,4)

CIDP

HyQvias fulde farmakokinetiske profil er ikke evalueret i det kliniske studie (161403) af patienter med CIDP i alderen 18 eller ældre. Kun serum-dalniveauer for samlet IgG blev vurderet gennem studiet. Overordnet set forblev serum-dalniveauerne for samlet IgG stabile gennem behandlingsperioderne med HyQvia. Ved personer, der oplevede relaps og skiftede til IVIg (n=6), så serum-dalniveauerne for samlet IgG også ud til at være stabile gennem behandlingsperioderne med HyQvia og IVIg.

Medianværdien for serum-dalniveauer for samlet IgG ved CIDP var ca. 40 % større end ved PID.

Pædiatrisk population

PID

I det kliniske studie af HyQvia sås der ingen forskelle i dalniveauerne for IgG i plasma hos voksne i forhold til pædiatriske patienter.

CIDP

HyQvia er ikke blevet evalueret i kliniske studier med børn eller unge (0 til 18 år) med CIDP.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Immunglobuliner er normale bestanddele i den menneskelige krop.

Sikkerheden af IG 10% er blevet påvist i flere ikke-kliniske studier. Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet. Studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet hos dyr er ikke gennemførlige i praksis på grund af induktion af og interferens fra de antistoffer, der udvikles mod heterologe proteiner

Langtidsstudier af dyr til vurdering af rHuPH20's karcinogene eller mutagene potentiale er ikke gennemført. Der er ikke observeret fertilitetsrelaterede bivirkninger hos mus, kaniner og cynomolgusaber, der har været eksponeret for antistoffer, som bindes til rHuPH20 og artsspecifikt hyaluronidase. Der er observeret infertilitet hos han- og hunmarsvin, der blev immuniseret for at producere antistoffer mod hyaluronidase. Antistoffer mod hyaluronidase påvirkede dog ikke reproduktionen efter immunisering hos mus, kaniner, får eller cynomolgusaber. Virkningerne af antistoffer, der bindes til rHuPH20, på human fertilitet er ikke kendte.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Hætteglas med humant normalt immunglobulin (IG 10 %)

Glycin

Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumchlorid

Natriumfosfat, dibasisk

Humant albumin

Ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), dinatriumsalt

Calciumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas med humant normalt immunglobulin (IG 10 %)

25, 50, 100, 200 eller 300 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med prop (bromobutylgummi).

Hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 eller 15 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med prop (chlorbutylgummi).

Pakningsstørrelse:

Et hætteglas med IG 10 % og et hætteglas med rHuPH20 i en enhed med to hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lægemidlet bør have stuetemperatur før brug. Brug ikke apparater til opvarmning, herunder mikrobølgeovn.

IG 10 % er en klar eller let opaliserende og farveløs eller svagt gul opløsning. rHuPH20 er en klar, farveløs opløsning.

Dette lægemiddel består af 2 hætteglas. Begge hætteglas skal kontrolleres visuelt for misfarvning og partikler før administration. Opløsninger, der er uklare eller har udfældninger, må ikke anvendes.

Må ikke omrystes.

Bland ikke HyQvias komponenter inden administration.

Brug ikke hætteglasadgangsudstyr med udluftning for at trække rHuPH20 op fra hætteglassene.

Brug aseptisk teknik ved forberedelse og administration af HyQvia. I tilfælde, hvor der er behov for mere end ét hætteglas med lægemidlet IG 10 % eller rHuPH20 for at opnå den nødvendige dosis til infusionen, skal IG 10 % og/eller rHuPH20 forberedes separat i egnede opløsningsbeholdere inden administration. Delvist brugte hætteglas skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE
AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. maj 2013

Dato for fornyelse: 8. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER)
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER)
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering (hvis relevant) eller brug af HyQvia i hver medlemsstat, bør indehaver af markedsføringstilladelsen nå til enighed om programmets indhold og format, herunder kommunikationsformer, distributionskanaler og andre aspekter af programmet med den nationale kompetente myndighed.

Formålet med uddannelsesmateriale er at sikre den korrekte administreringssekvens af HyQvia og dets hjælpestoffer for at mindske risikoen for medicineringsfejl hos patienter, som administrerer medicin derhjemme.

Indehaver af markedsføringstilladelsen skal sikre, at i alle de medlemsstater, hvor HyQvia er markedsført, har alle sundhedspersoner og alle patienter, som forventes at bruge HyQvia, adgang til eller får udleveret følgende uddannelsesmaterialer:

- **Uddannelsesmateriale til læger**
- **Informationspakke til patienter**

Uddannelsesmateriale til læger:

- Produktresumé
- Guide for sundhedspersoner

Guide for sundhedspersoner:

- Informationer om HyQvia, deriblandt godkendt indikation i henhold til produktresumé.
- Detaljerede beskrivelser af procedurer for infusion af HyQvia med en sprøjtepumpe og med en peristaltisk infusionspumpe inkluderende rådgivende punkter, som skal understrege hvert trin i processen for patienten.
 - Korrekt forberedelse og tilførsel af HyQvia (dvs. infusion af hætteglasset med hætteglasset med rekombinant humant hyaluronidase (HY) før hætteglasset med hætteglasset med humant normalt immunglobulin 10 % (IG)).
 - Brug af aseptisk teknik.
 - Identifikation af tidlige tegn og symptomer på mulige komplikationer (f.eks. lokale reaktioner på infusionsstedet, allergiske eller overfølsomme reaktioner) og træffe foranstaltninger i tilfælde af reaktioner, deriblandt hvornår der skal søges kontakt med en sundhedsperson.
- Patienter og/eller deres plejepersoner vil blive bedt om at demonstrere for sundhedspersoner, at er i stand til at administrere HyQvia korrekt. Korrekte teknikker bør genopfriskes regelmæssigt.
- Vigtigheden af at melde komplikationer såsom reaktioner på infusionsstedet eller allergiske eller overfølsomme reaktioner.

Informationspakke til patienter:

- En informationspjece til patienten
- En brugervejledning til patient/plejeperson
- En patientdagbog

- **Vejledning til patient/plejeperson:**

- En udførlig, trin-for-trin beskrivelse af den korrekte forberedelses- og administrationsteknik for infusion af HyQvia.
- En udførlig beskrivelse til infusion af HyQvia udført af patienten selv med en sprøjtepumpe og en peristaltisk infusionspumpe.
- En beskrivelse af de potentielle risici i forbindelse med brugen af HyQvia: Lokale reaktioner på infusionsstedet og allergiske overfølsomhedsreaktioner (tegn og symptomer).
- Anbefalinger til håndtering af mulige komplikationer i forbindelse med behandling med HyQvia, og hvornår der bør tages kontakt til en sundhedsperson.
- Vigtigheden af at melde komplikationer samt instruktioner i, hvordan disse meldes.
- På websiden findes en anvisning med tegninger, som patienten kan klikke sig igennem og blive guidet under administrations-sekvensen.

- **Patientdagbog:**

- Der vil blive udleveret en infusionsdagbog til nedskrivning af tidspunkt, dato, dosis, infusionssted, og mulige komplikationer, som patienten måtte opleve.
- Infusionsdagbogen vil også indeholde en beskrivelse af de forholdsregler, som bør overholdes for at minimere mulige komplikationer i forbindelse med brugen af HyQvia.
- Infusionsdagbogen hjælper med regelmæssig overvågning af patientens sundhedsstatus og bidrager til samtaler med en sundhedsperson.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G OG 30 G)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

HyQvia 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning til subkutan anvendelse
humant normalt immunglobulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hætteglas med humant normalt immunglobulin: 100 mg/ml, mindst 98 % er IgG
Maksimalt indhold af immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hætteglas med humant normalt immunglobulin: Glycin, vand til injektionsvæsker.

Hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase: humant hyaluronidase. Natriumchlorid, natriumfosfat, humant albumin, ethylendiamintetraeddikesyre, dinatriumsalt, calciumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning til subkutan anvendelse

1 hætteglas med humant normalt immunglobulin

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

1 hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.
Bland ikke de 2 hætteglas inden administration.
Infunder rekombinant humant hyaluronidase først.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

HyQvia 100 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLASETIKET HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN (5 G, 10 G, 20 G OG 30 G)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

HyQvia 100 mg/ml infusionsvæske til subkutan anvendelse
humant normalt immunglobulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Immunglobulin: 100 mg/ml, mindst 98 % er IgG
Maksimalt indhold af immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske til s.c. anvendelse.

1 hætteglas

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun s.c. anvendelse.

Infunderes som nr. 2.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN (2,5 G)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

HyQvia 100 mg/ml infusionsvæske til subkutan anvendelse
humant normalt immunglobulin
Kun s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Infunderes som nr. 2.

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 g / 25 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET REKOMBINANT HUMANT HYALURONIDASE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Infusionsvæske til subkutan anvendelse til HyQvia
hyaluronidase
Kun subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Infunderes som nr 1.

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET REKOMBINANT HUMANT HYALURONIDASE (1,25 ML)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Infusionsvæske til subkutan anvendelse til HyQvia
hyaluronidase
Kun s.c. anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Infunderes som nr. 1.

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,25 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

HyQvia 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning til subkutan anvendelse humant normalt immunglobulin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge HyQvia
3. Sådan skal du bruge HyQvia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er HyQvia?

HyQvia indeholder 2 opløsninger til infusion (drop) under huden (subkutan eller s.c. infusion). Det leveres som en pakning, der indeholder:

- et hætteglas med humant normalt immunglobulin 10 % (det aktive stof)
- et hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase (et stof, som hjælper humant normalt immunglobulin 10 % med at komme ud i blodet).

Humant normalt immunglobulin 10 % tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes ”humane normale immunglobuliner”. Immunglobuliner er også kendt som antistoffer og findes i raske menneskers blod. Antistofferne er en del af immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) og hjælper din krop med at bekæmpe infektioner.

Hvordan virker HyQvia?

Det rekombinante humane hyaluronidase er et protein, der gør det lettere for immunglobulinerne at blive infunderet (subkutan) under huden og nå ud i dit blodkredsløb.

Hætteglasset med immunglobuliner er fremstillet af blod fra raske mennesker. Immunglobuliner produceres af menneskekroppens immunsystem. De hjælper din krop med at bekæmpe infektioner, der er forårsaget af bakterier og vira, eller vedligeholder dit immunsystems balance (også kaldet immunmodulation). Medicinen virker på samme måde som det immunglobulin, der findes naturligt i blodet.

Hvad bruges HyQvia til?

Substitutionsbehandling hos voksne og børn (0 til 18 år)

HyQvia anvendes til patienter med svækket immunsystem, som ikke har tilstrækkelige mængder antistoffer i blodet og har tendens til at få hyppige infektioner, herunder følgende grupper:

- patienter med medfødt manglende eller nedsat evne til at producere antistoffer (primære immundefekter).
- Patienter, som oplever svære eller tilbagevendende infektioner på grund af et svækket immunsystem, som er et resultat af andre lidelser eller behandlinger (sekundære immundefekter).

Regelmæssige og tilstrækkelige doser HyQvia kan øge et usædvanligt lavt indhold af immunglobulin i dit blod til normale niveauer (substitutionsbehandling).

Immunmodulerende behandling hos voksne, børn og unge (0 til 18 år)

HyQvia bruges til voksne, børn og unge (0 til 18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP), en form for autoimmun sygdom. CIDP karakteriseres ved kronisk inflammation af de perifere nerver, der forårsager muskelsvækkelse og/eller følelsesløshed, hovedsageligt i ben og arme. Man mener, at kroppens eget forsvarssystem angriber de perifere nerver og forårsager nerveskade og inflammation. Immunglobuliner i HyQvia menes at hjælpe med at beskytte nerverne mod at blive beskadiget af immunsystemet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge HyQvia

Du må ikke injicere eller infundere HyQvia

- hvis du er allergisk over for immunglobulin, hyaluronidase, rekombinant hyaluronidase eller et af de øvrige indholdsstoffer i HyQvia (angivet i punkt 6, "Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger").
- hvis du har antistoffer mod immunglobulin A (IgA) i dit blod. Dette kan forekomme, hvis du har IgA-mangel. Da HyQvia indeholder spormængder af IgA, kan du muligvis få en allergisk reaktion.
- i en blodåre (intravenøst) eller i en muskel (intramuskulært).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger HyQvia.

- Fortæl det til lægen eller det sundhedsfaglige personale før behandlingen, hvis nogen af de forhold, der er beskrevet nedenfor, gør sig gældende for dig:
- Du eller dit barn kan være allergisk over for immunglobulin, uden at du ved det. Allergiske reaktioner såsom pludseligt fald i blodtrykket eller anafylaktisk chok (et brat fald i blodtrykket med andre symptomer såsom hævelse i halsen, åndedrætsbesvær og hududslæt) er sjældne, men de kan af og til forekomme, selvom du ikke tidligere har haft problemer med lignende behandlinger. Du har forhøjet risiko for allergiske reaktioner, hvis du har IgA-mangel med anti-IgA-antistoffer. Tegn og symptomer på disse sjældne allergiske reaktioner omfatter:
 - en følelse af svimmelhed, ørhed eller svaghed,
 - hududslæt og kløe, hævelse i mund eller hals, åndedrætsbesvær, hvæsende åndedræt,
 - unormal hjerterytme, smerter i brystregionen, blå læber eller fingre og tæer,
 - sløret syn.

- Hvis du bemærker nogen af disse tegn under infusionen, skal du omgående fortælle det til din læge eller sygeplejerske. De vil beslutte, om infusionshastigheden skal sænkes, eller om infusionen skal stoppes helt.

Lægen eller sygeplejersken vil infundere rekombinant humant hyaluronidase (HY) efterfulgt af immunoglobulin (IG) langsomt og overvåge dig nøje ved den 1. infusion, så eventuelle allergiske reaktioner opdages og kan behandles med det samme.

- Lægen vil være særligt omhyggelig, hvis du er overvægtig, har en høj alder, har diabetes, har været sengeliggende i længere tid, har højt blodtryk, har en lav blodmængde (hypovolæmi), har problemer med dine blodkar (karsygdomme), har øget tendens til at danne blodpropper (trombofili eller trombotiske episoder) eller har en sygdom eller tilstand, der gør, at dit blod bliver tykt (hyperviskøst blod). Under disse omstændigheder kan immunoglobuliner øge risikoen for hjerteanfald (hjerteinfarkt), stroke, blodprop i lungen (lungeemboli) eller blokering af et blodkar i benet. Dette forekommer dog kun meget sjældent.

- Hvis du bemærker nogen af disse tegn og symptomer, herunder åndenød, smerter, hævelse af arm eller ben samt smerter i brystet under infusionen, skal du omgående fortælle det til din læge eller sygeplejerske. Lægen eller sygeplejersken vil beslutte, om infusionshastigheden skal sænkes, eller om infusionen skal stoppes helt.

Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dig nøje under alle infusioner, så eventuelle tromboemboliske hændelser opdages og kan behandles med det samme.

- Du får høje doser af dette lægemiddel over enten 1 dag eller 2 dage, og hvis du har blodtype A, B eller AB og har en underliggende betændelsestilstand. I disse tilfælde er det blevet rapporteret med hyppigheden almindeligt, at immunoglobuliner øger risikoen for nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse).
- Der er blevet rapporteret forekomst af betændelse i de hinder, der omgiver hjernen og rygmærven (aseptisk meningitissyndrom), i forbindelse med immunoglobulinbehandling.
 - Hvis du bemærker nogen af disse tegn eller symptomer, herunder kraftig hovedpine, nakketivhed, døsighed, feber, lysfølsomhed, kvalme og opkastning efter infusionen, skal du omgående fortælle det til din læge eller sygeplejerske.

Lægen vil beslutte, om der er behov for yderligere undersøgelser, og om du skal fortsætte behandlingen med HyQvia.

Infusionshastighed

Det er meget vigtigt at infundere lægemidlet med den rigtige hastighed. Din læge eller sygeplejerske vil rådgive dig om, hvilken infusionshastighed det vil være passende at bruge, når du får infusionen hjemme (se punkt 3, ”Sådan skal du bruge HyQvia”).

Overvågning under infusionen

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere, hvis:

- du får HyQvia for første gang.
- du har fået et andet immunoglobulinpræparat og er skiftet til HyQvia.
- der er gået en lang periode (f.eks. mere end 2 eller 3 infusionsintervaller), siden du sidst fik HyQvia.
 - I sådanne tilfælde vil du blive overvåget tæt, mens du får din første infusion, og i den første time efter at infusionen er stoppet.

I alle andre tilfælde bør du blive overvåget under infusionen og i mindst 20 minutter de første gange, efter at du har fået HyQvia.

Hjemmebehandling

Inden du begynder på hjemmebehandling, bør du have en aftale med en person, som skal være din hjælper. Du og din hjælper vil blive oplært i at opdage tidlige tegn på bivirkninger, især allergiske reaktioner. Din hjælper skal være med til at holde øje med mulige bivirkninger. Under infusionen skal du være opmærksom på de første tegn på bivirkninger (du finder yderligere oplysninger i punkt 4, "**Bivirkninger**").

- ▶ Hvis du oplever bivirkninger af nogen art, skal du eller din hjælper straks stoppe infusionen og søge lægehjælp.
- ▶ Hvis du oplever en alvorlig bivirkning, skal du eller din hjælper straks søge akut behandling.

Spredning af lokale infektioner

Du må ikke få infusion med HyQvia i eller omkring et inficeret eller rødt og hævet område af huden, da det kan få infektionen til at sprede sig.

Der sås ingen langvarige (kroniske) hudforandringer i de kliniske studier. Informer din læge om alle tilfælde af langvarig inflammation, små knuder eller inflammation, der opstår på infusionsstedet og varer mere end nogle få dage.

Påvirkning af blodprøver

HyQvia indeholder mange forskellige antistoffer, hvoraf nogle kan påvirke blodprøver (serologiske prøver).

- ▶ Fortæl din læge om din behandling med HyQvia, inden du får taget blodprøver.

Information om materialet til HyQvia

Humant normalt immunglobulin 10 % og humant serumalbumin (et indholdsstof i rekombinant humant hyaluronidase) fremstilles af plasma fra mennesker (plasma er væsken i blodet). Når medicin fremstilles af humant blod eller plasma, tages der visse forholdsregler for at forhindre, at der overføres infektioner til patienter. Disse inkluderer:

- omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre, at dem, der har risiko for at være smittebærere, bliver udelukket, og
- test af hver enkelt bloddonation og plasmapulje for tegn på virus/infektioner.

Producenterne af disse præparater medtager desuden nogle trin i forarbejdningen af blodet eller plasmaet, som kan inaktivere eller fjerne virus. På trods af disse forholdsregler kan risikoen for overførsel af infektion ikke helt udelukkes, når der anvendes præparater fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyopdagede virus eller andre infektionstyper.

De forholdsregler, der tages ved fremstillingen af HyQvia, anses for effektive over for kappeklædte virus, såsom hiv (human immundefektvirus), hepatitis B-virus og hepatitis C-virus og over for det ikke-kappeklædte hepatitis A-virus og parvovirus B19.

Immunglobuliner er ikke blevet forbundet med infektioner med hepatitis A eller parvovirus B19, muligvis fordi antistofferne mod disse infektioner, som findes i HyQvia, beskytter patienten.

- ▶ Det anbefales stærkt, at følgende data registreres i din infusionsdagbog, hver gang du bruger HyQvia:
 - navnet på produktet,
 - dato for administration af lægemiddel,
 - batchnummer fra lægemiddelpakning og
 - den injicerede mængde, indgivelseshastighed, antal infusionssteder og infusionsstedernes placering.

Børn og unge

Substitutionsbehandling

Der gælder de samme indikationer og den samme dosis og infusionshyppighed for børn og unge (0 til 18 år) som for voksne.

Immunmodulerende behandling af CIDP-patienter

HyQvias sikkerhed og virkning hos børn og unge (0 til 18 år) med CIDP er endnu ikke klarlagt.

Brug af anden medicin sammen med HyQvia

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Vaccinationer

HyQvia kan nedsætte virkningen af nogle virusvacciner, såsom mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper (vacciner med levende virus). Efter at du har fået HyQvia, skal du derfor muligvis vente op til 3 måneder, før du får visse vacciner. Du skal muligvis vente i op til 1 år, efter at du har fået HyQvia, før du kan få din mæslingevaccine.

- Fortæl den læge eller sygeplejerske, som vaccinerer dig, om din behandling med HyQvia.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Data vedrørende langtidsvirkningen på graviditet, amning og frugtbarhed ved brug af rekombinant humant hyaluronidase er begrænsede. HyQvia må kun anvendes af gravide og ammende kvinder efter samråd med lægen.

Trafik og arbejdssikkerhed

Patienterne kan opleve bivirkninger (f.eks. svimmelhed eller kvalme) under behandling med HyQvia, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis dette sker, bør du vente, til reaktionerne er forsvundet.

HyQvia Indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 5,0 til 60,5 mg natrium (hovedkomponenten i køkken-/bordsalt) i hvert hætteglas af HyQvia med rekombinant humant hyaluronidase. Det svarer til 0,25 til 3 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. IG 10 %-komponenten er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge HyQvia

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

HyQvia skal gives som infusion under huden (subkutan / s.c.-administration).

Behandlingen med HyQvia vil blive påbegyndt af din læge eller sygeplejerske, men du får muligvis lov til at bruge medicinen hjemme, når du har fået de første infusioner under medicinsk overvågning, og du (og/eller din hjælper) er blevet oplært tilstrækkeligt i det. Du og din læge vil afgøre, om du kan bruge HyQvia hjemme. Begynd ikke på behandling med HyQvia hjemme, før du har modtaget fuldstændige instruktioner.

Dosering

Substitutionsbehandling

Din læge vil beregne den korrekte dosis til dig ud fra din kropsvægt, eventuel tidligere behandling, som du har fået, og hvordan du reagerer på behandlingen. Den anbefalede startdosis er en dosis, der giver 400 til 800 mg af det aktive stof pr. kg kropsvægt om måneden. I starten vil du få det kvarte af denne dosis med 1 uges mellemrum. Denne dosis vil blive øget trinvist til større doser, som gives i de næste infusioner med 3 til 4 ugers mellemrum. Af og til vil din læge muligvis anbefale, at større doser deles op og administreres 2 steder på en gang. Din læge kan også justere din dosis ud fra, hvordan du reagerer på behandlingen.

Immunmodulerende behandling

Din læge vil beregne den korrekte dosis til dig baseret på de tidligere behandlinger, du eventuelt har modtaget, og din respons på behandlingen. Behandlingen påbegyndes 1 til 2 uger efter din seneste immunglobulininfusion, administreret subkutant ved den beregnede tilsvarende ugentlige dosis. Lægen kan tilpasse dosen og frekvensen baseret på din respons på behandlingen.

Hvis den maksimale daglige dosis overskrides (> 120 g), eller hvis du ikke kan tåle mængden af administreret immunglobulin, kan dosen opdeles og gives over flere dage, med 48 til 72 timer mellem doserne, så der kan ske passende absorption. administration af hyaluronidase skal også opdeles på passende vis.

Behandlingsstart

Du vil i starten få behandlingen af en læge eller sygeplejerske, der har erfaring i at behandle patienter med et svagt immunsystem (immundefekt) og CIDP og i at vejlede patienter i hjemmebehandling. Der vil blive holdt omhyggeligt øje med dig under hele infusionen og i mindst 1 time, efter at infusionen er stoppet, for at se, hvor godt du tåler medicinen. I starten vil din læge eller sygeplejerske bruge en langsom infusionshastighed og øge den gradvist i løbet af den første infusion og ved de efterfølgende infusioner. Når først lægen eller sygeplejersken har fundet den dosis og infusionshastighed, der er den rigtige for dig, vil du måske få lov til at behandle dig selv hjemme.

Hjemmebehandling

Du må ikke bruge HyQvia derhjemme, før du er blevet instrueret og oplært af sundhedspersoner.

Du vil få instruktion i:

- Bakteriefri (aseptisk) infusionsteknik.
- Brug af infusionspumpe eller sprøjtepumpe (ved behov).
- At udfylde en infusionsdagbog.
- Forholdsregler, der skal tages i tilfælde af alvorlige bivirkninger.

Du skal følge din læges instruktioner nøje med hensyn til dosis, infusionshastighed og tidsplan for infusionerne med HyQvia, så behandlingen virker på dig.

Følgende infusionshastigheder anbefales for IG 10 % pr. infusionssted:

	Personer < 40 kg		Personer ≥ 40 kg	
Interval/minutter	2 første infusioner (ml/time/infusionssted)	Efterfølgende 2 til 3 infusioner (ml/time/infusionssted)	2 første infusioner (ml/time/infusionssted)	Efterfølgende 2 til 3 infusioner (ml/time/infusionssted)
10 minutter	5	10	10	10
10 minutter	10	20	30	30
10 minutter	20	40	60	120
10 minutter	40	80	120	240
Resterende infusioner	80	160	240	300

Ovenstående infusionshastigheder er for et enkelt infusionssted. I tilfælde, hvor patienten har behov for 2 eller 3 infusionssteder, kan infusionshastigheden tilpasses som konsekvens heraf (dvs. fordoblet eller tredoblet baseret på pumpens maksimale infusionshastighed).

Hvis der er en utæthed ved infusionsstedet

Spørg din læge, apotekspersonalet eller en sygeplejerske, om en anden kanylestørrelse ville passe bedre til dig.

Et eventuelt skift af kanylestørrelse skal overvåges af den behandlende læge.

Hvis du har brugt for meget HyQvia

Hvis du tror, du har taget mere HyQvia end du skulle, skal du tale med din læge hurtigst muligt.

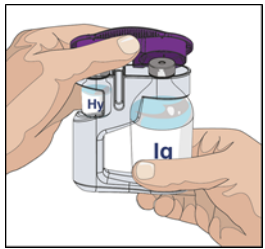
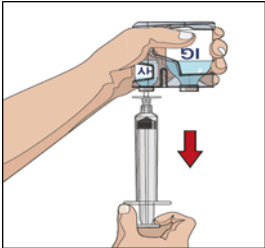
Hvis du har glemt at bruge HyQvia

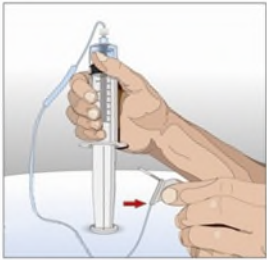
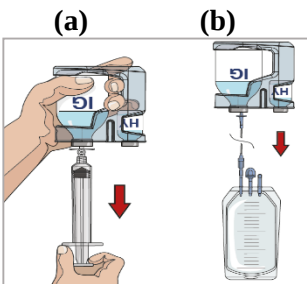
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du tror, at du har glemt en dosis, skal du tale med din læge hurtigst muligt.

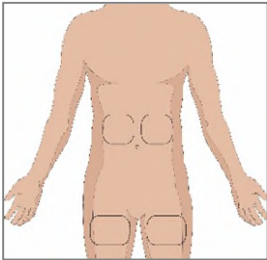
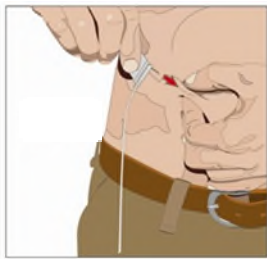
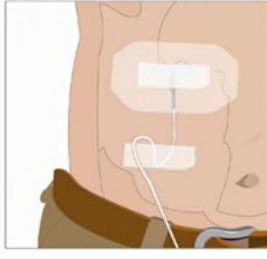
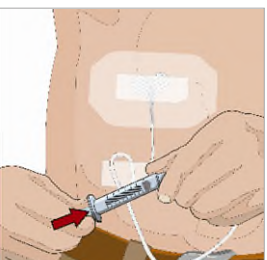
Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

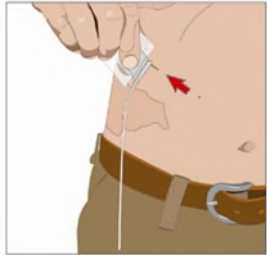
En detaljeret brugsanvisning findes i afsnittet nedenfor.

1. Tag HyQvia ud af æsken: • Lad hætteglassene nå stuetemperatur. Dette kan tage op til 60 minutter. Brug ikke apparater til opvarmning, herunder mikrobølgeovn. • HyQvia må ikke varmes op eller omrystes. • <i>Kontroller hvert hætteglas med HyQvia før brug.</i> • Udløbsdato: Brug ikke præparatet efter udløbsdatoen. • Farve: - o Det rekombinante humane hyaluronidase skal være klart og farveløst. - o Humant normalt immunglobulin 10 % skal være klart og farveløst eller svagt gul. - o Hvis nogen af væskeerne er uklare eller indeholder partikler, må de ikke bruges. • Låg: Der er et lille beskyttelseslåg på enheden med de to hætteflasker. Brug ikke produktet, hvis låget ikke sidder på.	
---	--

2. Saml alle tingene: Saml <i>alt</i> det, du skal bruge til infusionen. Det er: HyQvia-enheden/-enhederne med to hætteglas, infusionsudstyr (sæt med subkutane kanyler, (beholder til opløsningen (pose eller sprøjte)), sterilt klart plaster og tape, administrationssæt, optrækningsudstyr (spike), sprøjter), kanyleboks, pumpe, infusionsdagbog og andet udstyr efter behov.	
3. Klargør en ren arbejdsflade.	
4. Vask hænder: Vask dine hænder grundigt. Læg alle de indsamlede ting frem, og åbn dem i henhold til sundhedspersonens instruktioner.	
5. Åbn HyQvia-enheden/-erne med de to hætteglas: - Fjern de lilla beskyttelseslåg og husk at sikre dig, at de blå låg på hætteglassene er fjernet. Hvis de blå låg ikke er blevet fjernet, så fjern dem manuelt for at fritlægge hætteglassenes propper. - Forbered overførslen af den rekombinante humane hyaluronidasekomponent i HyQvia ved at aftørre propperne på hætteglassene med en spritserviet, hvis det er anvist, og lad dem lufttørre (i mindst 30 sekunder).	
6. Klargør hætteglasset med rekombinant humant hyaluronidase (HY): - Tag den mindste sterile sprøjte ud af pakningen, og sæt den på en optrækningskanyle (spike) eller nål. - Træk stemplet tilbage, og fyld den mindste sprøjte med luft svarende til mængden af rekombinant humant hyaluronidase i hætteglasset/hætteglassene HY. - Fjern låget fra optrækningskanylen. (spike)/optrækningkanylen uden ventilering. - Indfør spidsen af optrækningskanylen (spike)/optrækningskanylen uden ventilering midt i hætteglassets prop, og tryk nedad i lige retning. Skub luften ind i hætteglasset. - Vend bunden op på hætteglasset, mens optrækningskanylen (spike)/optrækningskanylen uden ventilering stadig sidder i hætteglasset. Sprøjtes spids peger nu opad. - Træk hele indholdet af rekombinant humant hyaluronidase ind i sprøjten. - Gentag trin 6, hvis der skal bruges mere end et hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase til din dosis. - Hvis det er muligt, skal alt det rekombinante humane hyaluronidase, der skal bruges til hele dosen med IgG, samles i den samme sprøjte. - Peg sprøjtespidsen opad, og fjern eventuelle luftbobler ved at pege sprøjtespidsen opad og banke blidt på sprøjten med fingeren. Tryk langsomt og forsigtigt stemplet ind for at fjerne eventuel resterende luft.	

7. Klargør kanylesættet med det rekombinante humane hyaluronidase (HY): Hvis manuel infusion af HY: • Sæt sprøjten med det rekombinante humane hyaluronidase på kanylesættet. • Tryk på stemplet i den mindste sprøjte for at fjerne luften og fyld kanylesættet op til kanylens vinger med rekombinant humant hyaluronidase. • <i>Bemærk:</i> Sundhedspersonen kan anbefale at bruge en Y-kobling (til flere indstikssteder) eller en anden kanylesæts sammensætning. Hvis pumpe-metoden bruges til infusion (HY): • Sæt sprøjten med det rekombinante humane hyaluronidase (HY) på infusionssættet, og sæt nålene på. • Tryk på sprøjten stemmel (størrelse kan variere grundet større volumen) for at fjerne luften, og fyld infusionssættet op til nålen/nålenes vinger med rekombinant humant hyaluronidase.	
8. Forbered hætteglasset med humant normalt immunglobulin 10 %: • Forbered overførslen af komponenten immunglobulin 10 % i HyQvia ved at aftørre propperne på hætteglassene med en separat spritserviet, hvis det er anvist, og lad dem lufttørre (i mindst 30 sekunder). • Komponentens humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia administreres enten - o ved at samle indholdet fra hætteglassene enten i den største sprøjte (a) eller en infusionspose (b) i henhold til instruktionerne fra sundhedspersoner, alt afhængigt af hvilken pumpe der bruges; eller - o direkte fra hætteglasset IG. Indfør stiften i infusionssættet med luftventil eller stift og ventileringsnål i hætteglasset (hætteglassene) med humant normalt immunglobulin 10 %. Fyld administrationspumpens slanger, og lad dem ligge, indtil det rekombinante humane hyaluronidase er administreret. • Hvis der er behov for mere end et hætteglas til en hel dosis, skal spigen først indføres i de efterfølgende hætteglas, efter at det første hætteglas er helt administreret.	
9. Gør pumpen klar: Følg producentens anvisninger til klargøring af pumpen.	

10. Forbered infusionsstedet: • Vælg infusionssted(er) i enten den midterste eller øverste del af maven eller i låret. Se billedet af infusionsstedernes placering. ○ Vælg steder på hver sin side af kroppen, hvis du er blevet instrueret i at give infusionen på to steder med doser over 600 ml. ○ Hvis der bruges tre steder, skal stederne være mindst 10 cm fra hinanden. • Undgå områder med knogler, synlige blodkar, ar og eventuelle områder med betændelse eller infektion. • Skift mellem infusionsstederne ved hver gang at vælge den modsatte side af kroppen til den næste infusion. • Hvis sundhedspersonen har instrueret dig i dette, skal du rense infusionsstedet (-stederne) med en spritserviet. Lad det tørre (i mindst 30 sekunder).	 
11. Indfør kanylen: • Fjern kanylehætten. Tag et fast greb i huden og fold mindst 2 til 2,5 cm hud mellem to fingre. • Indfør kanylen helt til kanylens vinger med en hurtig bevægelse lige ind i huden i en vinkel på 90 grader. Kanylens vinger skal ligge fladt op mod huden. • Fastgør kanylen til stedet med steril tape. • Gentag dette trin, hvis du har to eller tre infusionssteder.	90-graders vinkel i forhold til huden 
12. Kontroller, at kanylen er placeret rigtigt, før du begynder på infusionen, hvis du har fået instruktion i dette af sundhedspersoner.	
13. Fastgør kanylen til huden: • Fastgør kanylen(kanylerne) til stedet ved at sætte et sterilt klart plaster over kanylen. • Kontroller infusionsstedet (-stederne) af og til under hele infusionen for at se, om noget har flyttet sig eller lækker.	
14. Indgiv det rekombinante humane hyaluronidase først: Opdel indholdet ligeligt mellem alle steder, hvis mere end ét sted benyttes. Hvis manuel infusion af HY: • Tryk langsomt på stemplet i den mindste sprøjte med det rekombinante humane hyaluronidase med en starthastighed til ca. 1 til 2 ml pr. minut for hvert infusionssted, som kan øges alt efter hvad der tolereres. Hvis pumpe-metoden bruges til infusion af HY: • Hvis du bruger en pumpe, gør du pumpen klar til at give infusionen med det rekombinante humane hyaluronidase med en starthastighed på 60 til 120 ml/time/sted for hvert infusionssted og øge hastigheden efter, hvad du tåler.	

15. Indgiv humant normalt immunglobulin 10 %: Efter at du har fået infusionen af hele indholdet af den mindste sprøjte (rekombinant humant hyaluronidase), fjerner du sprøjten fra infusionssættet. Sæt infusionssættet på IG-beholderen/hætteglasset eller den største sprøjte med humant normalt immunglobulin 10 % på kanylesættet. Klargør humant normalt immunglobulin 10 % med en pumpe med de hastigheder, som sundhedspersoner har angivet, og start infusionen.	
16. Når infusionen er færdig skylles infusionssættet, hvis du har fået instruktion i dette af sundhedspersonen: • Hvis sundhedspersonen har instrueret dig i det, skal du sætte en pose med natriumchloridopløsning på infusionssættet eller kanylesættet for at skubbe humant normalt immunglobulin 10 % op til kanylens vinger.	
17. Fjern kanylesættet: • Fjern kanylesættet ved at løsne plasteret i alle kanterne. • Træk kanylens vinger lige op og ud. • Tryk blidt et lille stykke gaze over indstiksstedet, og dæk det med et beskyttende plaster. • Smid kanylen (kanylerne) ud i kanyleboksen. ○ Bortskaf kanyleboksen efter de instruktioner, der fulgte med, eller kontakt sundhedspersonen.	
18. Registrer infusionen: • Fjern den aftagelige etiket fra HyQvia-hætteglasset, hvor produktets batchnummer og udløbsdato er anført, og sæt etiketten ind i din infusionsdagbog. • Skriv dato, tidspunkt, dosis, infusionssted(er) (som en hjælp til at skifte mellem stederne) og eventuelle reaktioner efter hver infusion. • Bortskaf alt ikke anvendt lægemiddel i hætteglasset samt engangsudstyr i henhold til sundhedspersonens anbefalinger. • Følg op med lægen som anvist.	

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Visse bivirkninger, såsom hovedpine, kuldegysninger eller smerter i kroppen, kan mindskes ved at sænke infusionshastigheden.

Alvorlige bivirkninger

Infusion med medicin som HyQvia kan af og til medføre alvorlige, men sjældne, allergiske reaktioner. Du kan opleve et pludseligt fald i blodtrykket og i enkelstående tilfælde anafylaktisk chok. Lægerne er klar over disse mulige bivirkninger og vil overvåge dig under og efter de første infusioner.

Typiske tegn eller symptomer omfatter: en følelse af svimmelhed, ørhed eller svaghed, hududslæt og kløe, hævelse i mund eller hals, åndedrætsbesvær, hvæsende åndedræt, unormal hjerterytme, smerter i brystregionen, blå læber eller fingre og tæer, sløret syn.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af disse tegn under infusionen. Når du bruger HyQvia hjemme, skal du udføre infusionen, når der er en person til stede, som er udpeget som hjælper, og som hjælper dig med at holde øje med allergiske reaktioner, stoppe infusionen og skaffe hjælp, hvis der er behov for det.

Se også punkt 2 i denne indlægsseddel vedrørende risiko for allergiske reaktioner og brug af HyQvia hjemme.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 infusioner):

Lokale reaktioner på infusionsstedet (omfatter alle de reaktioner på infusionsstedet, der er anført nedenfor). Disse reaktioner går normalt væk inden for nogle få dage.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 infusioner):

- hovedpine
- kvalme
- reaktioner på infusionsstedet, herunder smerter, ubehag, ømhed, rødme, hævelse og kløe
- varmekøle, feber
- svaghedsfølelse (asteni), træthed (udmattelse), manglende energi (letargi) og generel utilpashed

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 infusioner):

- svimmelhed
- migræne
- føleforstyrrelser såsom følelsesløshed, snurren, prikken (paræstesi)
- hurtigt hjerteslag (takykardi)
- højt blodtryk (hypertension)
- mavesmerter/ømhedsfølelse i maveregionen
- udspilet mave (abdominal distension)
- diarré
- opkastning
- rødme af huden (erytem)
- udslæt
- kløe (pruritus)
- kløende udslæt (nældefeber/urticaria)
- muskelsmerter (myalgi)
- ledsmerter (artralgi)
- rygsmerter
- smerter i arme og/eller ben (herunder ubehag i arme og/eller ben)
- smerter i muskler og knogler i brystet
- ledstivhed
- reaktioner på infusionsstedet (såsom misfarvning, blå mærker, rødme (hæmatom), blødning, punktur af blodkar, knude, hårdhed (induration), hævelse (ødem), kulderystelser, brændende følelse, udslæt)
- hævelser på kønsorganer

Sjældne bivirkninger (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 infusioner):

- rysten (tremor)
- stroke
- lavt blodtryk (hypotension)
- åndenød (dyspnø)
- lyskesmerter
- brunfarvet urin (hæmosiderinuri)
- kraftig svedtendens (hyperhidrose)
- betændelse på infusionsstedet
- varmekøle på infusionsstedet

- føleforstyrrelser såsom følelsesløshed, snurren, prikken på infusionsstedet (paræstesi på infusionsstedet)
- positivt resultat af Coombs' test

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i de hinder, der omgiver hjernen og rygmærken (aseptisk meningitis)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- utæthed ved infusionsstedet
- influenzalignende sygdom

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningerne er uklare eller indeholder partikler eller udfældninger.

Bortskaf eventuel ikke anvendt opløsning i hætteglassene efter åbning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

HyQvia indeholder:

HyQvia er en enhed med to hætteglas, der indeholder:

- en opløsning med rekombinant humant hyaluronidase (trin 1 i HyQvia / indgiv dette først) og
- en opløsning med humant normalt immunglobulin 10 % (trin 2 i HyQvia / indgiv dette som nr. 2).

Indholdet af hvert hætteglas er bekræftet nedenfor:

1. Rekombinant humant hyaluronidase

Dette hætteglas indeholder rekombinant humant hyaluronidase.

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, natriumfosfat, humant albumin, ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA) dinatrium, calciumchlorid og vand til injektionsvæsker (se også punkt 2, ”**HyQvia indeholder natrium**”).

2. Humant normalt immunglobulin 10 %

En ml af opløsningen i dette hætteglas indeholder 100 mg humant normalt immunglobulin, hvoraf mindst 98 % er immunglobulin G (IgG).

Aktivt stof i HyQvia: humant normalt immunglobulin. Dette lægemiddel indeholder spormængder af immunglobulin A (IgA) (højest 140 mikrogram/ml, 37 mikrogram i gennemsnit).

Øvrige indholdsstoffer i dette hætteglas: glycin og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

HyQvia 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse (infusion under huden)

HyQvia leveres som en pakning, der indeholder:

- et hætteglas med rekombinant humant hyaluronidase og
- et hætteglas med humant normalt immunglobulin 10 %.

Det rekombinante humane hyaluronidase er en klar og farveløs opløsning.

Humant normalt immunglobulin 10 % er en klar og farveløs eller svagt gul opløsning.

HyQvia fås i følgende pakningsstørrelser:

Rekombinant humant hyaluronidase	Humant normalt immunglobulin 10 %	
Indhold (ml)	Protein (g)	Indhold (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.