

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HyQvia 100 mg/ml инфузионен разтвор за подкожно приложение

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

HyQvia е една цяла единица с два флакона, съставена от един флакон нормален човешки имуноглобулин (Human normal immunoglobulin) (Immune Globulin 10% или IG 10%) и един флакон с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (Recombinant human hyaluronidase) (rHuPH20).

Човешки имуноглобулин, нормален (Human normal immunoglobulin) (SCIg)*

Един милилитър съдържа:

Човешки имуноглобулин, нормален. 100 mg
(с чистота поне 98% IgG)

Всеки флакон от 25 ml съдържа: 2,5 g нормален човешки имуноглобулин.
Всеки флакон от 50 ml съдържа: 5 g нормален човешки имуноглобулин.
Всеки флакон от 100 ml съдържа: 10 g нормален човешки имуноглобулин.
Всеки флакон от 200 ml съдържа: 20 g нормален човешки имуноглобулин.
Всеки флакон от 300 ml съдържа: 30 g нормален човешки имуноглобулин.

Разпределение на подкласовете IgG (приблизителни стойности):

IgG₁ ≥ 56,9%

IgG₂ ≥ 26,6%

IgG₃ ≥ 3,4%

IgG₄ ≥ 1,7%

Максималното съдържание на IgA е 140 микрограма/ml.

*Произведен от плазмата на човешки донори.

Помощни вещества с известно действие:

- Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (Recombinant human hyaluronidase) (rHuPH20)
Рекомбинантната човешка хиалуронидаза е пречистен гликопротеин от 447 аминокиселини, произведен в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) посредством рекомбинантна ДНК технология.
- Натрий (като хлорид и фосфат)
Общото съдържание на натрий в рекомбинантната човешка хиалуронидаза е 4,03 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия (инфузия)

IG 10% е бистър или леко опалесциращ и безцветен, или бледо жълт разтвор. Разтворът има рН 4,6-5,1 и осмолалитет 240 – 300 mOsmol/kg.

Рекомбинантната човешка хиалуронидаза е бистър, безцветен разтвор. Разтворът има рН 6,5-8,0 и осмолалитет 290 – 350 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заместителна терапия при възрастни, деца и юноши (0 – 18 години) при:

- първични имунодефицитни синдроми с нарушено производство на антитела (вж. точка 4.4);
- вторични имунодефицити (SID) при пациенти, които боледуват от тежки и рекурентни инфекции, при които проведеното антимикробно лечение е неефективно и имат или доказан недостиг на специфични антитела (PSAF)*, или серумното им ниво на IgG е < 4 g/l

* PSAF = невъзможност за повишаване поне двукратно на титъра на IgG антителата срещу пневмококов полизахарид и полипептидни антигенни ваксини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Заместителната терапия трябва да се започне и да се следи от лекар, специалист с опит в лечението на имунната недостатъчност.

Дозировка

Дозата и схемата на прилагане зависят от показанието.

Лекарственият продукт трябва да се прилага подкожно.

При заместителна терапия може да е необходимо индивидуализиране на дозата при всеки пациент в зависимост от фармакокинетичния и клиничен отговор. Дозата, базирана на телесното тегло, може да налага корекции при пациенти с ниско или с наднормено тегло.

Следните схеми на прилагане се дават като насока:

Заместителна терапия при синдроми на първичен имунен дефицит (както е дефинирано в 4.1)

Нелекувани с имуноглобулин пациенти

Необходимата доза за постигане на най-ниско ниво от 6 g/l е от порядъка на 0,4-0,8 g/kg телесно тегло на месец. Интервалът на дозиране за поддържане на нивата в стационарно състояние варира от 2-4 седмици.

Най-ниските нива трябва да се измерват и оценят във съответствие с честотата на инфекциите. За да се намали честотата на инфекциите, може да е необходимо увеличение на дозата и да се цели постигане на по-високи стойности на най-ниските нива (> 6 g/l).

При започване на лечението се препоръчва постепенно удължаване на интервалите на първите инфузии от доза за 1 седмица до доза за 3 или 4 седмици. Кумулативната месечна доза IG 10% трябва да се раздели на дози за 1 седмица, 2 седмици и т.н. в зависимост от планираните интервали на лечение с HyQvia.

Пациенти, които са лекувани преди това с имуноглобулин, приложен интравенозно

За пациентите, които преминават направо от интравенозно приложение на имуноглобулин или които са получили преди това интравенозна доза имуноглобулин, която може да бъде посочена, лекарственият продукт трябва да се приложи в същата доза и със същата честота както при предходното лечение с интравенозен имуноглобулин. Ако пациентите преди това са били на режим на дозиране през 3 седмици, то може да се постигне увеличение на интервала до 4 седмици, като се прилагат същите седмични еквиваленти.

Пациенти, които са лекувани преди това с имуноглобулин, приложен подкожно

За пациенти, на които понастоящем се прилага подкожно имуноглобулин, началната доза HyQvia е същата като при лечението с подкожно приложение, но може да бъде коригирана до 3- или 4-седмичен интервал. Първата инфузия с HyQvia трябва да се проведе една седмица след последното лечение с предходния имуноглобулин.

Вторични имунодефицити (според определението в точка 4.1.)

Препоръчаната доза е 0,2 – 0,4 g/kg на всеки три до четири седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекции. Дозата трябва да се коригира според необходимостта за постигане на оптимална защита срещу инфекции, като повишение може да се налага при пациенти с персистиращи инфекции, намаляване на дозата може да се обмисли, когато пациентите са без инфекция.

Педиатрична популация

Дозировката при деца и юноши (0 – 18 години) не се различава от тази при възрастни, тъй като дозировката за всяко от показанията е дадена според телесното тегло и коригирана спрямо клиничния изход от гореспоменатото заболяване. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

- Лекарственият продукт е само за подкожно приложение. Да не се прилага интравенозно.
- Преди прилагане огледайте двата компонента на HyQvia за промяна на цвета и частици.
- Оставете съхранявания в хладилник продукт да достигне стайна температура преди употреба. Не използвайте нагриващи изделия, включително микровълнови фурни.
- Не тръскайте.
- Този лекарствен продукт се състои от два флакона. Не смесвайте компонентите на този лекарствен продукт.

Всеки флакон с IG 10% е окомплектован със съответното подходящо количество рекомбинантна човешка хиалуронидаза, както е показано в таблицата по-долу. Трябва да се приложи цялото съдържание на флакона с рекомбинантна човешка хиалуронидаза, независимо от това, дали ще се прилага цялото съдържание на флакона с IG 10%. Двата компонента на лекарствения продукт трябва да бъдат прилагани последователно през една и съща игла, като се започва с рекомбинантната човешка хиалуронидаза, последвана от IG 10%, както е описано по-долу.

Схема на прилагане на HyQvia		
Рекомбинантна човешка хиалуронидаза	Нормален човешки имуноглобулин 10%	
Обем (ml)	Протейн (грамаве)	Обем (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Изтичане от мястото на инфузия може да се случи по време или след подкожното приложение на имуноглобулин, включително на HyQvia. Обмислете използването на по-дълги игли и/или повече от едно място на инфузия. Всяка промяна в размера на иглата трябва да става под надзора на лекуващия лекар.

В случай, когато подкожна инфузия с HyQvia се използва за домашно лечение, то терапията трябва да се започне и следи от лекар с опит в насочването на пациенти на домашно лечение.

Пациентът ще бъде обучен на инфузионни техники, употребата на инфузионна помпа или електроинфузионна спринцовка, воденето на дневник на лечението, разпознаване на възможните тежки нежелани реакции и мерките, които да бъдат предприети в случай на проявата им.

HuQvia може да се използва за прилагане на пълна лечебна доза на едно до две места на приложение, най-много на всеки четири седмици. Коригирайте честотата и броя на местата на инфузия, като имате предвид обема, общото време на инфузия и поносимостта, така че пациентът да приема същата седмична еквивалентна доза. Ако пациентът пропусне доза, приложете пропуснатата доза възможно най-скоро и след това възобновете планираните лечения според случая.

Компонентът IG 10% трябва да се влива, като се използва помпа. rHuPH20 може да се инжектира ръчно или да се влива чрез помпа. Може да бъде необходима игла с размер 24 G, за да се влива при скорост 300 ml/h/място на инфузия. Могат да се използват, обаче и игли с по-малък диаметър, ако са приемливи по-бавни скорости на вливане. За флакона с рекомбинантна човешка хиалуронидаза от 1,25 ml използвайте игла с размер 18 – 22 G, за да изтеглите съдържанието на флакона и да предотвратите избутване на запушалката навътре или откъсване на парче от нея. За изтегляне на съдържанието на всички останали видове флакони може да се използва игла или безиглено изделие.

Предлагани места за инфузия на този лекарствен продукт са средната до горната част на корема и бедрата. Ако се използват две места, то двете места на инфузия трябва да са разположени контралатерално на тялото. Да се избягват костните изпъкналости или цикатризиращи зони. Продуктът не трябва да се инфузира във или около инфектирана или остро възпалена зона поради опасност от разпространение на локализираната инфекция.

Препоръчва се компонентът рекомбинантна човешка хиалуронидаза да се прилага с постоянна скорост, а скоростта на прилагане на IG 10% не трябва да се увеличава над препоръчаните скорости, особено когато пациентът току-що е започнал лечението с HuQvia.

Първо се влива пълната доза рекомбинантна човешка хиалуронидаза със скорост от 1 до 2 ml/минута на инфузионно място или според поносимостта. В рамките на 10 минути след рекомбинантната човешка хиалуронидаза започнете инфузия на същото място на пълната доза IG 10% през същия комплект с подкожна игла.

Препоръчват се следните скорости на вливане на IG 10% на дадено място на инфузия:

Интервал/минути	Пациенти <40 kg		Пациенти ≥40 kg	
	Първи две инфузии (ml/h/място на инфузия)	Следващи 2 - 3 инфузии (ml/h/място на инфузия)	Първи две инфузии (ml/h/място на инфузия)	Следващи 2 - 3 инфузии (ml/h/място на инфузия)
10 минути	5	10	10	10
10 минути	10	20	30	30
10 минути	20	40	60	120
10 минути	40	80	120	240
Остатък от инфузията	80	160	240	300

Ако пациентът понася първоначалните инфузии на цялата доза на място и с максималната скорост, може да се обмисли повишаване на скоростта на следващите инфузии по преценка на лекаря и пациента.

За указания относно употребата на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

НуQvia не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Свръхчувствителност към активното вещество (IgG) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност към човешки имуноглобулини, особено при много редки случаи на IgA дефицит, когато пациентът има антитела срещу IgA.

Известна системна свръхчувствителност към хиалуронидаза или рекомбинантна човешка хиалуронидаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват..

Ако НуQvia случайно бъде приложен в кръвоносен съд, пациентите може да развият шок.

Препоръчителната скорост на инфузия в точка 4.2 трябва да се спазва. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани през целия период на инфузия, особено пациенти, при които се започва това лечение.

Някои нежелани реакции могат да се появят по-често при пациенти, които получават човешки нормален имуноглобулин за първи път или, в редки случаи, когато е сменя продуктът нормален човешки имуноглобулин, или интервалът от предходната инфузия е дълъг.

Потенциалните усложнения често могат да бъдат избегнати чрез:

- първоначално бавно инфузиране на продукта (вж. точка 4.2);
- гарантиране, че пациентите се наблюдават внимателно за симптоми в хода на периода на инфузия. Особено пациенти, „наивни“ за (нелекувани до момента с) човешки нормален имуноглобулин, пациенти, преминали от алтернативен имуноглобулинов продукт, или когато интервалът от предходната инфузия е дълъг, трябва да се наблюдават в хода на първата инфузия и през първия час след нея с цел да се открият потенциални нежелани признаци.

Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани в продължение на най-малко 20 минути след прилагането.

- Когато лечението се провежда в дома, трябва да е на разположение друго отговорно лице за лечение на нежелани реакции или за помощ, ако настъпи тежка нежелана реакция. Пациентите на самостоятелно лечение у дома и/или настойникът им трябва да бъдат обучени за откриване на ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност.

В случай на нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на прилагане, или инфузията да бъде спряна. Необходимото лечение зависи от същността и тежестта на нежеланата реакция. В случай на шок трябва да се приложи стандартното медицинско лечение за шок.

Не са наблюдавани хронични изменения на кожата в хода на клиничните изпитвания. На пациентите трябва да се напомня да докладват за всяко хронично възпаление, възли или възпаление, които възникват на мястото на инфузията и е с продължителност повече от няколко дни.

Свръхчувствителност към Ig 10%

Истински реакции на свръхчувствителност са редки. По-специално те могат да се появят при пациенти с анти-IgA антитела, които трябва да бъдат лекувани с особено повишено внимание. Пациентите с анти-IgA антитела, при които лечението с подкожни IgG продукти остава единствената възможност, трябва да се лекуват с HyQvia само под стриктно медицинско наблюдение.

Рядко, нормалният човешки имуноглобулин може да предизвика срыв на кръвното налягане с анафилактична реакция, дори при пациенти, които са понасяли предходно лечение с нормален човешки имуноглобулин.

- Ако пациентът е с висок риск за алергични реакции, продуктът трябва да се прилага само там, където може да се приложи поддържащо лечение при животозастрашаващи реакции.
- Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на анафилаксия/свръхчувствителност (уртикария, сърбеж, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, затруднено дишане и хипотония).
- В зависимост от тежестта на асоциираната реакция и медицинската практика премедикацията може да предотврати този вид реакция.
- Ако е известно, че съществува анафилаксия или силна свръхчувствителност към човешки имуноглобулин, то това трябва да бъде отбелязано в медицинското досие на пациента.

Свръхчувствителност към рекомбинантна човешка хиалуронидаза

Всяко съмнение за алергични или анафилактоидни реакции след приложение на рекомбинантна човешка хиалуронидаза изисква незабавно прекратяване на инфузията и ако е необходимо, прилагане на стандартно лечение.

Имуногенност на рекомбинантната човешка хиалуронидаза

При пациенти, приемали HyQvia в клиничните проучвания, се съобщава за развитие на неутрализиращи антитела срещу компонента рекомбинантна човешка хиалуронидаза. Съществува потенциална възможност за кръстосано реагиране на такива антитела с ендогенната RH20, за която се знае, че се експресира в тестисите, надсеменника и спермата на възрастните. Не е известно дали тези антитела може да имат клинично значение при хората.

Тромбоемболия

Употребата на имуноглобулини е свързана с артериални и венозни тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия. Пациентите трябва да са достатъчно добре хидратирани преди прилагането на имуноглобулини. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с предшестващи рискови фактори за тромбоемболични събития (като например, напреднала възраст, хипертония, захарен диабет или анамнеза за съдово заболяване или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромбофилни нарушения, пациенти с продължителни периоди на обездвижване, пациенти с тежка хиповолемия, пациенти със заболявания, които повишават вискозитета на кръвта). При пациенти с риск от хипервискозитет да се следи за признаци и симптоми на тромбоза и да се измерва вискозитетът на кръвта. Тромбоза може да се прояви и при липса на известни рискови фактори.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно първите симптоми при тромбоемболични събития, включително недостиг на въздух, болка и подуване на крайник, фокален неврологичен дефицит и гръдна болка, като трябва да бъдат посъветвани при начало на такива симптоми незабавно да се свържат с лекаря си.

Хемолитична анемия

Продуктите с имуноглобулини съдържат антитела срещу кръвните групи (напр. А, В, D), които да действат като хемолизини. Тези антитела се свързват с епитопите на червените кръвни клетки (RBC) (което може да се установи като положителен директен антиглобулинов тест (DAT или тест на Coombs)), и по-рядко може да причинят хемолиза. Реципиентите на имуноглобулинови продукти трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на хемолиза.

Остра бъбречна недостатъчност

При пациенти, приемащи интравенозно лечение с имуноглобулини, особено с продукти със съдържание на захароза (HyQvia не съдържа захароза), се съобщава за тежки бъбречни нежелани реакции.

Синдром на асептичен менингит (AMS)

Съобщава се за синдром на асептичен менингит, настъпващ във връзка с интравенозно и подкожно лечение с имуноглобулини. Симптомите започват обикновено в рамките на няколко часа до 2 дни след интравенозно лечение с имуноглобулини. Пациентите трябва да бъдат информирани относно първите симптоми, които се състоят в силно главоболие, скованост на шията, сънливост, треска, фотофобия, гадене и повръщане. Преустановяването на лечението с имуноглобулин може да доведе до ремисия на AMS, без последици, в рамките на няколко дни. Изследванията на гръбначно-мозъчната течност често са позитивни с плеоцитоза до няколко хиляди клетки в mm^3 , основно от гранулоцитните редове, както и повишени нива на протеина до няколкокостотин mg/dl .

AMS може да настъпи по-често в съчетание с интравенозно лечение с имуноглобулини във високи дози (2 g/kg). От постмаркетинговите данни не се наблюдава явна връзка на AMS с по-високите дози. При жените се наблюдава по-висока честота на AMS.

Важна информация относно някои от съставките на HyQvia

Този лекарствен продукт не съдържа захари.

Интерференция със серологични тестове

След инфузия на имуноглобулини преходното повишаване на различните пасивно прехвърлени антитела в кръвта на пациента могат да доведат до фалшиво положителни резултати на серологични тестове.

Пасивното предаване на антитела срещу повърхностните антигени на еритроцитите (напр. А, В, D) може да интерферира с някои серологични тестове за антитела срещу червените кръвни клетки, например директния антиглобулинов тест (DAT или директен тест на Coombs).

Инфузията на имуноглобулинови продукти може да доведе до фалшиво положителни отчитания при анализ, който зависи от откриването на бета-D-глюкани за диагноза на гъбични инфекции. Това би могло да персистира в седмиците след инфузията на продукта.

Предаване на заразни агенти

Човешкият нормален имуноглобулин и човешкият серумен албумин (стабилизатор на рекомбинантната човешка хиалуронидаза) са произведени от човешка плазма. Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат от употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват селекция на донорите, скрининг на индивидуалните дарени количества и на сборните плазмени пулове за специфични маркери на инфекция, както и прилагането на ефективни производствени етапи за

инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това при прилагане на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв и плазма, не може изцяло да се изключи вероятността от предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

Предприеманите мерки се смятат за ефикасни спрямо вирусите със суперкапсид, като човешки имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В вирус (HBV) и хепатит С вирус (HCV), както и за вирусите без суперкапсид - хепатит А (HAV) и парвовируси В19.

Клиничните доказателства са успокояващи относно отсъствието на предаване на хепатит А или парвовирус В19 с имуноглобулините и също се приема, че съдържанието на антитела допринася съществено за вирусната безопасност.

Съдържание на натрий

Компонентът IG 10% е по същество без натрий. Рекомбинантната човешка хиалуронидаза съдържа следното количество (mg) натрий на флакон:

1,25 ml – 5,0 mg
2,5 ml – 10,1 mg
5 ml – 20,2 mg
10 ml – 40,3 mg
15 ml – 60,5 mg

Това е еквивалентно на 0,25 до 3% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

Педиатрична популация

Посочените предупреждения и предпазни мерки важат както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи, атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулин може да намали за най-малко 6 седмици до 3 месеца ефективността на живи, атенюирани вирусни ваксини, като например морбили, рубеола, заушка и варицела. След приложението на този лекарствен продукт трябва да мине интервал от 3 месеца преди имунизирание с живи, атенюирани вирусни ваксини. В случая с морбили, този ефект може да продължи до 1 година. По тази причина при пациентите, на които ще се поставя ваксина за морбили, трябва да се провери статуса на антителата.

Педиатрична популация

Посочените взаимодействия важат както за възрастни, така и за деца.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на този лекарствен продукт за употреба по време на бременност при човека не е установена в контролирани клинични изпитвания и затова трябва да се прилага само с повишено внимание при бременни и кърмачки.

Девет жени, лекувани с NuQvia, са включени в проспективен, неконтролиран, многоцентров, след получаване на разрешение, регистър на бременностите (проучване 161301). От 8-те бременности, изходът от които е известен, има 8 живородени с нормални за APGAR скорове.

Няма посочени усложнения в процеса на раждане. Няма съобщения за нежелани реакции, свързани с HyQvia. Четири майки са тествани за анти-гHuRH20 свързващи или неутрализиращи антитела, като не са открити антитела.

Демонстрирано е, че продуктите с имуноглобулин преминават през плацентата, особено през третия триместър. Клиничният опит с имуноглобулините предполага, че не се очакват вредни ефекти върху протичането на бременността, фетуса или новороденото.

Проучванията за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност са проведени с рекомбинантна човешка хиалуронидаза при мишки и зайци. Няма нежелани ефекти върху бременността и феталното развитие, свързани с антителата срещу gHuRH20. При тези проучвания майчините антитела срещу рекомбинантната човешка хиалуронидаза се прехвърлят на потомството *in utero*. Понастоящем не са известни ефектите на антителата срещу компонента рекомбинантна човешка хиалуронидаза на HyQvia върху човешкия ембрион или феталното развитие при човека (вж. точка 5.3).

Кърмене

Имуноглобулините се екскретират в кърмата и могат да спомогнат за предпазване на новороденото от патогени, които навлизат през лигавиците. Едно от новородените в регистъра на бременностите (проучване 161301) е кърмено. За всички нежелани реакции е съобщено, че не са свързани с предходно или настоящо лечение с HyQvia.

Фертилитет

Понастоящем няма налични клинични данни за безопасността на HyQvia за фертилитета.

Клиничният опит с имуноглобулини предполага да не се очакват вредни въздействия на 10% IG върху фертилитета

Проучвания при животни с дози за улеснено приложение на IG 10% (вж. точка 5.3) не показват преки или непреки вредни ефекти на рекомбинантната човешка хиалуронидаза, свързани с репродуктивния потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

HyQvia не повлиява или повлиява пренебрежимо върху способността за шофиране и работа с машини, например, замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции (НЛР) при HyQvia са локални реакции. Най-често съобщаваните системни НЛР са главоболие, умора и пирексия. По-голямата част от тези НЛР са от леки до умерени.

Човешки нормален имуноглобулин

Понякога могат да се появят нежелани лекарствени реакции, като например, втрисане, главоболие, замаяване, висока температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в долната част на гърба.

Рядко човешките нормални имуноглобулини могат да причинят внезапно спадане на кръвното налягане и в отделни случаи, анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал свръхчувствителност при предходно приложение.

Локални реакции на мястото на инфузия: често може да се проявят подуване, болка, зачервяване, втвърдяване, локално парене, сърбеж, синини и обрив.

Наблюдавани са случаи на преходен асептичен менингит, преходни хемолитични реакции, увеличение на нивото на серумния креатинин и/или остра бъбречна недостатъчност при лечение с човешки нормален имуноглобулин, вижте точка 4.4.

Рядко са наблюдавани тромбоемболични реакции, като например, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза при IV и SC приложение на имуноглобулинови продукти.

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на пост-маркетинговата употреба на рекомбинантна човешка хиалуронидаза в подобен състав, която се прилага подкожно за дисперсия и абсорбция на подкожно приложени течности или лекарствени продукти, са леки локални реакции на мястото на инфузия, като зачервяване и болка. За оток най-често се съобщава във връзка с подкожно приложение на голям обем течност.

Антитела срещу рекомбинантна човешка хиалуронидаза

Общо 13 от 83 лица, участвали в основното клинично проучване, развиват антитела, способни да се свързват с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20) поне веднъж по време на клиничното проучване. Тези антитела не са способни да неутрализират рекомбинантната човешка хиалуронидаза. Не може да бъде доказана връзка между нежеланите реакции и наличието на анти-rHuPH20 антитела във времето. Не се наблюдава увеличение на честотата или тежестта на нежеланите лекарствени реакции при пациенти, които развиват антитела срещу рекомбинантната човешка хиалуронидаза.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на HyQvia е оценена в 4 клинични проучвания (160602, 160603, 160902 и 161101) при 124 отделни пациенти с първичен имунодефицит (PID), които получават 3 202 инфузии.

Представената по-долу таблица отговаря на Системо-органната класификация на MedDRA (ниво СОК и предпочитан термин).

Честотите за инфузия са оценени с помощта на следните условия: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходяща степен по важност.

Честота на нежелани лекарствени реакции (НЛР) с HyQvia				
<u>Системо-органе и клас (СОК) по MedDRA</u>	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане, гадене, коремни болки (включително болки и болезненост в горната и долната част на корема), диария	Подуване на корема	

Честота на нежелани лекарствени реакции (НЛР) с NuOvia				
Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Локални реакции (Общо) ^a : болка на мястото на инфузията (включително дискомфорт, болезненост, болка в слабините)	Локални реакции (общо): еритем на мястото на инфузия, подуване на мястото на инфузия (включително локално подуване и оток), сърбеж на мястото на инфузия (включително вулво-вагинален сърбеж) пирексия, астенични състояния (включително астения, отпадналост, летаргия, общо неразположение)	Локални реакции (общо): промяна на цвета на мястото на инфузия, кръвонасядане на мястото на инфузия (включително хематом, кръвоизлив), маса на мястото на инфузия (включително възел), затопляне на мястото на инфузия, втвърдяване на мястото на инфузия, гравитационен/генитален оток ^b (включително генитален оток, скротално и вулво-вагинално подуване) оток (включително периферен, подуване), втрисане, хиперхидроза	Усещане за парене
Изследвания			Позитивен директен тест на Coombs	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия, мускулно-скелетна и гръдна болка	Артралгия, болки в гърба, болка в крайник	
Нарушения на нервната система		Главоболие	Мигрена, замаяност	Парестезия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема, обрив (включително еритематозен, папулозен, макуло-папулозен), сърбеж, уртикария	
Съдови нарушения			Хипертония, повишено кръвно налягане	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хемосидеринурия

^a Следните НЛР не са изброени, но са взети предвид при изчислението на честотата за „Локални реакции: усещане за горещина, парестезия на мястото на инфузия“.

^b Гравитационен оток/подуване на гениталиите се наблюдават след приложение в долните квадранти на коремната област.

Освен нежеланите реакции, отбелязани в клиничните изпитвания, от постмаркетинговия опит се съобщава за следните нежелани реакции (с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)):

Инфекции и инфестации: асептичен менингит

Нарушения на имунната система: свръхчувствителност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: грипозно заболяване, изтичане от мястото на инфузия

Освен гореизброените нежелани реакции при подкожно прилаганите имуноглобулинови продукти се съобщава са следните допълнителни нежелани реакции: анафилактичен шок, анафилактична/анафилactoидна реакция, тремор, тахикардия, хипотония, зачервяване, бледност, периферна студенина, диспнея, орална парестезия, подуване на лицето, алергичен дерматит, мускулно-скелетна скованост, уртикария на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, повишена аланинаминотрансфераза.

Описание на избрани нежеланите реакции

Локалните реакции, наблюдавани по време на основното клинично проучване, включват леко подуване на мястото (което е налице при повечето инфузии), което се дължи на големите инфузионни обеми, но като цяло не се счита за нежелана реакция, освен ако не причинява дискомфорт. Само два случая на локални нежелани реакции са тежки, болка и подуване на мястото на инфузията. Наблюдавани са два случая на преходен генитален оток, като единият е преценен като тежък, получен в резултат на дифузия на лекарствения продукт от мястото на инфузия в корема. Не са наблюдавани кожни промени, които да не са изчезнали при клиничното проучване.

Педиатрична популация

В основното клинично проучване 160603 2 от 24 педиатрични пациенти с общи нива на анти-gHuRN20 антитела 1:160 или по-високи. Нито един пациент няма неутрализиращи антитела

При проспективно, многоцентрово проучване фаза 4 в Европа е направена оценка на 42 педиатрични участници (възраст 2 до < 18 години), които са получили преди това лечение с имуноглобулини (проучване 161504). Не са установени нови опасения, свързани с безопасността. Нито един участник не е позитивен (титър ≥ 160) за свързване на анти-gHuRN20 антитела. Установено, че HyQvia е безопасен и има добра поносимост при педиатричните участници (възраст 2 до < 18 години) с ПИД.

Резултатите от клиничните проучвания показват сходни профили на безопасност при възрастни и педиатричната популация, включително естеството, честотата, сериозността и обратимостта на нежеланите реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са известни последиците от предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група (човешки нормален имуноглобулин): имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, АТС код: J06BA01

Механизъм на действие

Компонентът IG 10% осигурява терапевтичния ефект на този лекарствен продукт. Рекомбинантната човешка хиалуронидаза улеснява дисперсията и абсорбирането на IG 10%.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа основно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър на опсонизиращи и неутрализиращи антитела срещу инфекциозни агенти. Човешкият нормален имуноглобулин съдържа IgG антитела, налични в нормалната популация. Обичайно се приготвя от сборна човешка плазма от не по-малко от 1000 донора. Притежава разпределение на подкласовете на IgG строго пропорционално на това в нативната човешка плазма. Адекватни дози човешки нормален имуноглобулин могат да възстановят ненормално ниски нива на IgG до нормални стойности.

Рекомбинантната човешка хиалуронидаза е разтворима рекомбинантна форма на човешка хиалуронидаза, която увеличава пермеабилитета на подкожната тъкан чрез временно деполимеризиране на хиалуроновата киселина. Хиалуроновата киселина е полизахарид, който се открива в междуклетъчния матрикс на съединителната тъкан. Тя се деполимеризира от естествено срещания се ензим хиалуронидаза. За разлика от стабилните структурни компоненти на интерстициалния матрикс, хиалуроновата киселина се обновява много бързо с полуживот от приблизително 0,5 дни. Рекомбинантната човешка хиалуронидаза в HyQvia действа локално. Ефектите на хиалуронидазата са обратими и пермеабилитетът на подкожната тъкан се възстановява в рамките на 24 до 48 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на HyQvia е оценена в проучване фаза 3 (160603) при 83 пациенти с първичен имунен дефицит (PID). Пациентите са лекувани с HyQvia на 3 или 4 седмични интервали на лечение в продължение на общо 12 месеца (след кратък период на титриране на дозата). Дозата на HyQvia е определена въз основа на предишно лечение с интравенозен IG 10% (320 до 1 000 mg/kg телесно тегло/на 4 седмици) и е адаптирана индивидуално, което осигурява адекватни нива на IgG в хода на цялото проучване.

Резултатите от проучването показват честота на потвърдени, остри, сериозни бактериални инфекции годишно при лечението с HyQvia от 0,025 (горна граница на едностранен 99% доверителен интервал 0,046). Общата честота на инфекции е по-малка по време на приложение на HyQvia отколкото в периода на три месеца интравенозно приложение на IG 10%: точковата оценка на годишната честота на всички инфекции е 2,97 (95% ДИ: 2,51 до 3,47) за HyQvia и 4,51 (95% ДИ: 3,50 до 5,69) за интравенозни инфузии на IG 10%.

Почти всички пациентите са в състояние да достигнат същия дозов интервал с HyQvia, който са имали при интравенозното приложение. Седемдесет и осем (78) от 83 (94%) лица постигат същия дозов интервал от 3 или 4 седмици, докато при един е намален от 4 на 3 седмици, при един от 4 на 2 седмици и един от 3 на 2 седмици (2 лица са отпаднали по време на периода на титриране на дозата).

Медианата на броя на инфузионни места на месец за HyQvia е 1,09, която е малко по-ниска от медианата на броя на инфузионни места за интравенозен IG 10%, използвани в това проучване (1,34), и значително по-ниска от медианата на броя на инфузионни места в проучването на подкожно приложение на IG 10% (21,43).

66 пациенти, преминали основното проучване фаза 3, участват в продължение на проучването (160902) за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност на HyQvia при PID. Общата комбинирана експозиция на пациентите с PID в двете проучвания е 187,69 пациентогодини. Най-дългата експозиция при възрастни е 3,8 години и 3,3 години при педиатрични пациенти.

Педиатрична популация

В основното клинично проучване HyQvia е оценен при 24 педиатрични пациенти, включващи 13 пациенти между 4 и < 12 години и 11 между 12 и < 18 години, които са лекувани в продължение на до 3,3 години с общ опит по отношение на безопасността, еквивалентен на 48,66 пациентогодини (както е описано в точка „Клинична ефикасност и безопасност“). Наблюдавани са незначителни различия във фармакодинамичните ефекти или ефикасността и безопасността на HyQvia между педиатрични пациенти и възрастни. Вижте точки 4.2 и 4.8.

Направена е оценка на HyQvia при 42 педиатрични участници (възраст 2 до < 18 години) във фаза 4, многоцентрово неконтролирано проучване на педиатрични участници, които са получили преди това лечение с имуноглобулин. Не са установени нови опасения, свързани с безопасността, след лечението с HyQvia при педиатричните участници с ПИД.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с HyQvia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на първичен имунодефицит като модел за заместителна терапия. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение на HyQvia пиковите серумни нива на IgG се достигат в кръвообращението на реципиента след около 3 до 5 дни.

Данните от клиничните проучвания на HyQvia показват, че най-ниските серумни нива на IgG могат да бъдат поддържани със схема на прилагане от 320 до 1 000 mg/kg телесно тегло/на 4 седмици, приложени на интервали от 3 или 4 седмици.

Фармакокинетиката на HyQvia е оценена в клинично проучване при пациенти с първичен имунодефицит (PID) на възраст 12 години и по-големи. Резултатите от фармакокинетиката са представени в таблицата по-долу, сравнени с данните от интравенозното приложение на IG 10%, получени при същото проучване.

IgG и IgG-комплексите се разграждат в клетките на ретикуло-ендотелната система.

Фармакокинетични параметри на HyQvia, сравнени с интравенозното приложение на IG 10%		
Показател	HyQvia Медиана (95% ДИ) N=60	IVIG 10% Медиана (95% ДИ) N=68
$C_{\text{макс.}}$ [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
$C_{\text{мин.}}$ [g/l]	10,4 (9,4 до 11,2)	10,1 (9,5 до 10,9)
Площ под кривата (AUC) за седмица [g*дни/l]	90,52 (83,8 до 98,4)	93,9 (89,1 до 102,1)
$T_{\text{макс.}}$ [дни]	5,0 (3,3 до 5,1)	0,1 (0,1 до 0,1)
Привиден клирънс или клирънс [ml/kg/ден]	1,6 (1,4 до 1,79)	1,4 (1,2 до 1,4)
Терминален полуживот [дни]	45,3 (41,0 до 60,2)	35,7 (32,4 до 40,4)

Педиатрична популация

В клиничното проучване с HyQvia не са наблюдавани различия в най-ниските плазмени нива на IgG между възрастни и педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Имуноглобулините са нормални съставки на човешкото тяло.

Безопасността на IG 10% е демонстрирана в няколко неклинични проучвания. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност и токсичност. Проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност върху животни са неприложими поради индукция и интерференция в резултат на изграждане на антитела към хетероложни протеини.

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на карциногенния или мутагенния потенциал на рекомбинантната човешка хиалуронидаза. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мишки, зайци и дългоопашати макаци, изложени на антитела, които се свързват с рекомбинантната човешка хиалуронидаза и специфичната за вида хиалуронидаза. Наблюдава се обратим инфертилитет при мъжки и женски морски свинчета, имунизирани да произведат антитела към хиалуронидаза. Въпреки това антителата срещу хиалуронидаза не повлияват възпроизвеждането след имунизация на мишки, зайци, овце или дългоопашати макаци. Не са известни ефектите на антителата, които се свързват с рекомбинантната човешка хиалуронидаза, върху човешкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакон с човешки нормален имуноглобулин (IG 10%)

Глицин

Вода за инжекции

Флакон с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

Натриев хлорид

Динатриев хидрогенфосфат

Човешки албумин

Динатриев едетат

Калциев хлорид

Натриев хидроксид (за коригиране на рН)

Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с човешки нормален имуноглобулин (IG 10%)

Разтвор от 25, 50, 100, 200 или 300 ml във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бромобутилова гума).

Флакон с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

Разтвор от 1,25, 2,5, 5, 10 или 15 ml във флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлорбутилова гума).

Размер на опаковката:

Един флакон IG 10% и един флакон рекомбинантна човешка хиалуронидаза в цялостна единица с два флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Продуктът трябва да бъде оставен да се темперира на стайна температура преди употреба. Не използвайте нагриващи изделия, включително микровълнови фурни.

IG 10% е бистър или леко опалесциращ и безцветен, или бледо жълт разтвор. Рекомбинантната човешка хиалуронидаза е бистър, безцветен разтвор.

Преди прилагане флаконите трябва да бъдат огледани за частици и промяна на цвета. Разтвори, които са мътни или имат отлагания, не трябва да се използват.

Не тръскайте.

Преди приложение не смесвайте компонентите на HyQvia.

Не използвайте вентилни устройства за достъп до флакона, за да изтеглите рекомбинантната човешка хиалуронидаза от флаконите.

Прилагайте асептична техника, когато подготвяте и прилагате HyQvia. В случаи, в които са необходими повече от един флакон от лекарствения продукт IG 10% или рекомбинантна човешка хиалуронидаза, за да се получи необходимата доза за една инфузия, то IG 10% и/или рекомбинантната човешка хиалуронидаза трябва да се подготвят поотделно в подходящи контейнери за разтвори преди приложението. Частично използваните флакони трябва да бъдат изхвърлени.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 Май 2013

Дата на подновяване: 8 Януари 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР .

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара (където е приложимо) или употребата на HyQvia във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на програмата, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителните материали са насочени към осигуряване на подходящата последователност на приложение на HyQvia и помощните вещества, за да се намали рискът от грешка при прилагане на лекарството при пациенти, на които той се прилага в домашни условия.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която HyQvia се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти, за които се очаква да използват HyQvia, имат достъп до/са получили следния обучителен материал:

- **Обучителен материал за лекаря**
- **Информационен пакет за пациента**

Обучителен материал за лекаря

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти (МС)

Ръководство за медицински специалисти (МС)

- Информация за HyQvia, включително одобрено показание съгласно кратката характеристика на продукта
- Подробно описание на процедурите на прилагане чрез инфузия на HyQvia със спринцова инфузионна помпа и с перисталтична инфузионна помпа с препоръки, върху които трябва да се наблегне на пациента при всяка стъпка от процедурата
 - Правилно подготвяне и приложение на HyQvia (т.е. инфузия на флакон с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (HY) да се приложи преди флакон с човешки нормален имуноглобулин 10% (IG))
 - Последващо използване на асептична техника
 - Разпознаване на ранни признаци и симптоми на потенциални нежелани реакции (например локални реакции на мястото на инфузия, реакции на свръхчувствителност от алергичен тип) и мерките, които трябва да се вземат при възникване на такива реакции, включително кога да се свържат с МС
- Пациентите и/или тези, които се грижат за тях, ще бъдат помолени да демонстрират пред обучаващия ги МС, че могат успешно да прилагат HyQvia. Редовно трябва да се прави проверка дали правилно прилагат техниката
- Важността да се съобщават нежеланите реакции, като реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност от алергичен тип

Информационен пакет за пациента

- Листовка
- Ръководство за пациента/полагащия грижи

- Дневник на пациента

- **Ръководство за пациента/полагащия грижи**
 - Подробно описание стъпка по стъпка на техниката за правилно подготвяне и прилагане на HyQvia чрез инфузия
 - Подробно описание на самостоятелното приложение, инфузията на HyQvia със спринцовкова инфузионна помпа и с перисталтична инфузионна помпа
 - Описание на потенциалния(те) риск(ове), свързани с употребата на HyQvia, а именно: локални реакции на мястото на инфузия и реакции на свръхчувствителност от алергичен тип (признаци и симптоми)
 - Препоръки за овладяване на възможните нежелани събития, свързани с лечението с HyQvia, включително кога да се влезе в контакт с МС
 - Колко е важно да се съобщават нежеланите събития заедно с указания за начина на съобщаване
 - Уеб сайт с възможност да използва интерактивни анимации, превеждащи пациентите през последователните стъпки при прилагане

- **Дневник на пациента**
 - Ще бъде предоставен дневник на инфузиите, в който да се документират времето, датата, дозата, мястото на инфузия и всички реакции, които изпитва пациентът
 - Дневникът на инфузиите ще включва също описание на предпазната(ите) мярка(мерки), необходими за минимизиране на потенциалните нежелани реакции, свързани с употребата на HyQvia
 - Дневникът на инфузиите ще спомогне за улесняване на редовното наблюдение на здравния статус на пациента и ще улесни комуникацията с МС

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КУТИЯ (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G И 30 G)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HyQvia 100 mg/ml инфузионен разтвор за подкожно приложение
човешки имуноглобулин, нормален

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон с човешки нормален имуноглобулин, 100 mg/ml, поне 98% е IgG
Максимално съдържание на имуноглобулин А (IgA): 140 микрограма/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Флакон с човешки нормален имуноглобулин: глицин, вода за инжекции.

Флакон с рекомбинантна човешка хиалуронидаза: натриев хлорид, натриев фосфат, човешки албумин, динатриев едетат, калциев хлорид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор за подкожно приложение

1 флакон човешки нормален имуноглобулин

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 флакон рекомбинантна човешка хиалуронидаза

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не тръскайте.
Преди приложение не смесвайте двата флакона.
Вливайте първо рекомбинантната човешка хиалуронидаза.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.
Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna, Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

HyQvia 100 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА ЧОВЕШКИ НОРМАЛЕН ИМУНОГЛОБУЛИН 10% (5 G, 10 G, 20 G И 30 G)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HyQvia 100 mg/ml инфузия за подкожно приложение
човешки имуноглобулин, нормален

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Имуноглобулин 100 mg/ml, поне 98% е IgG
Максимално съдържание на имуноглобулин А (IgA): 140 микрограма/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузия за подкожно приложение

1 флакон
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
30 g/300 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за подкожно приложение

Да се влива 2-ри.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna, Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА ЧОВЕШКИ НОРМАЛЕН ИМУНОГЛОБУЛИН 10% (2,5 G)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

HyQvia 100 mg/ml инфузия за подкожно приложение
човешки имуноглобулин, нормален
Само за s.c. употреба.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се влива 2-ри.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 g/25 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА РЕКОМБИНАНТНА ЧОВЕШКА ХИАЛУРОНИДАЗА
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инфузия за подкожно приложение за HyQvia
хиалуронидаза
Само за подкожно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се влива 1-ви.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА РЕКОМБИНАНТНА ЧОВЕШКА ХИАЛУРОНИДАЗА (1,25 ML)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инфузия за подкожно приложение за HyQvia
хиалуронидаза
Само за s.c. употреба.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се влива 1-ви.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,25 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

HyQvia 100 mg/ml инфузионен разтвор за подкожно приложение човешки имуноглобулин, нормален (human normal immunoglobulin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява HyQvia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате HyQvia
3. Как да използвате HyQvia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате HyQvia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява HyQvia и за какво се използва

Какво представлява HyQvia

HyQvia съдържа два разтвора за инфузия (капково вливане) под кожата (подкожна или s.c. инфузия). Доставка се като опаковка, съдържаща един флакон човешки нормален имуноглобулин 10% (активното вещество) и един флакон рекомбинантна човешка хиалуронидаза (вещество, което помага човешкият нормален имуноглобулин 10% да достигне до кръвта Ви).

Човешкият нормален имуноглобулин 10% принадлежи към класа лекарства, наречени „човешки нормални имуноглобулини“. Имуноглобулините са известни също като антитела и се откриват в кръвта на здрави хора. Антителата са част от имунната система (естествената защита на организма) и помагат на организма Ви да се бори с инфекциите.

Как действа HyQvia

Флаконът с имуноглобулини е приготвен от кръвта на здрави хора. Лекарството действа по абсолютно същия начин както естествено присъстващите в кръвта имуноглобулини. Рекомбинантната човешка хиалуронидаза е белтък, който улеснява имуноглобулините да бъдат влети (капково вливане) под кожата и да достигнат кръвоносната Ви система.

За какво се използва HyQvia

HyQvia се използва при пациенти със слаба имунна система, които нямат достатъчно антитела в кръвта си и са склонни към чести инфекции. Редовни и достатъчни дози HyQvia могат да

повишат ненормално ниските нива на имуноглобулини във Вашата кръв до нормални нива (заместително лечение).

HyQvia се назначава като заместителна терапия на пациенти, които нямат достатъчно антитела, включително следните групи:

- пациенти с вродена невъзможност или намалена възможност да произвеждат антитела (първични имунодефицити);
- пациенти, които имат тежки и рекурентни инфекции заради отслабена имунна система вследствие на други състояния или лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате HyQvia

Не инжектирайте или не вливайте HyQvia

- ако сте алергични към имуноглобулини, хиалуронидаза, рекомбинантна хиалуронидаза или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6, „Съдържание на опаковката и допълнителна информация“).
- ако имате в кръвта си антитела срещу имуноглобулин А (IgA). Това може да възникне, ако имате дефицит на IgA. Тъй като HyQvia съдържа следи от IgA, то Вие може да получите алергична реакция.
- в кръвоносен съд (интравенозно).

Предупреждения и предпазни мерки

Следните предупреждения и предпазни мерки трябва да бъдат взети под внимание, преди да получите или използвате HyQvia. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

Бременност, кърмене и фертилитет

Данните за ефектите на дългосрочната употреба на рекомбинантна човешка хиалуронидаза върху бременността, кърменето и фертилитета засега са ограничени. HyQvia трябва да се използва от бременни и кърмещи жени само след обсъждане с Вашия лекар.

Алергични реакции

Вие може да сте алергични към имуноглобулини, без това да Ви е известно. Алергични реакции, като например, внезапно спадане на кръвното налягане или анафилактичен шок (рязко спадане на кръвното налягане с други симптоми, като например подуване на гърлото, затруднено дишане и обрив по кожата) са редки, но съществува вероятност да настъпят дори ако преди това не сте имали проблеми с подобен вид лечения. Вие сте с повишен риск от алергични реакции, ако имате дефицит на IgA с анти IgA антитела. Признаците или симптомите на тези редки алергични реакции включват:

- усещане за премаляване, замаяност или слабост,
- кожен обрив и сърбеж, подуване на устата или гърлото, затруднено дишане, свиркащо дишане,
- нарушена сърдечна честота, болка в гърдите, посиняване на устните или пръстите на ръцете и краката,
- неясно (замъглено) зрение.

Първоначално, Вашият лекар или медицинска сестра ще вляят бавно НуQvia и внимателно ще Ви следят през цялото време на първите инфузии, така че всяка алергична реакция да може да бъде открита и лекувана незабавно.

- ▶ Ако Вие забележите някой от тези признаци по време на инфузия, съобщете незабавно на лекаря си или медицинската сестра. Той или тя ще реши дали да забави скоростта на инфузия или да я спре напълно.

Скорост на инфузия

Много е важно лекарството да се влива с правилната скорост. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви посъветва за подходящата скорост, която трябва да се прилага, когато НуQvia се влива у дома (вижте точка 3, „**Как да използвате НуQvia**“).

Наблюдение при инфузия

Някои нежелани лекарствени реакции могат да настъпят по-често, ако:

- Ви се прилага НуQvia за първи път.
 - сте получавали друг имуноглобулин и сте преминали на НуQvia.
 - има дълга пауза (като например, повече от 2 или 3 интервала на инфузия) след последната получена доза НуQvia.
- ▶ В такива случаи Вие ще бъдете строго наблюдавани по време на първата инфузия и един час, след като инфузията е завършила.

При всички други случаи Вие трябва да бъдете наблюдавани по време на инфузията и поне 20 минути, след като сте получили НуQvia при първите няколко инфузии.

Домашно лечение

Преди да започнете домашното лечение, Вие трябва да определите лице, което да изпълнява функциите на Ваш настойник. Вие и Вашият настойник ще бъдете обучени да откривате ранните признаци на нежеланите лекарствени реакции, особено алергичните реакции. Настойникът трябва да Ви помага да следите за възможните нежелани лекарствени реакции. По време на инфузията Вие трябва да следите за първите признаци на нежелани лекарствени реакции (за допълнителни подробности, вижте точка 4, „**Възможни нежелани реакции**“).

- ▶ Ако изпитате някоя нежелана лекарствена реакция, Вие или Вашият настойник трябва да спрете незабавно инфузията и да се свържете с лекар.
- ▶ Ако получите тежка нежелана лекарствена реакция, Вие или Вашият настойник трябва незабавно да потърсите спешно лечение.

Разпространение на местни инфекции

Не вливайте НуQvia във или около инфектирана или зачервена и подута зона на кожата, тъй като това може да причини разпространение на инфекция.

Не са наблюдавани дългосрочни (хронични) изменения на кожата в хода на клиничните изпитвания. На Вашия лекар трябва да се съобщава за всяко дългосрочно възпаление, бучки (възли) или възпаление, което възниква на мястото на инфузията и е с продължителност повече от няколко дена.

Ефекти върху кръвни изследвания

НуQvia съдържа много различни антитела, някои от които могат да променят кръвни тестове (серологични тестове).

- ▶ Преди всеки кръвен тест трябва да съобщите на лекаря за Вашето лечение с НуQvia.

Информация за изходния материал на HyQvia

Човешкият нормален имуноглобулин 10% в HyQvia и човешкият серумен албумин (съставна част на рекомбинантната човешка хиалуронидаза) са произведени от човешка плазма (течната част на кръвта). Когато лекарствата се приготвят от човешка кръв или плазма, се предприемат известни мерки за предотвратяване на пренасянето на инфекции на пациентите. Те включват:

- внимателна селекция на донорите на кръв и плазма, за да е сигурно, че тези с риск да носят инфекции са изключени и
- тестване на всяка дарена единица и сборните плазмени пулове за признаци на вируси/инфекции.

Производителите на такива продукти включват освен това и етапи в преработката на кръвта или плазмата, които могат да инактивират или да отстраняват вирусите. Въпреки тези мерки при използването на лекарства, приготвени от човешка кръв или плазма, не може изцяло да се изключи вероятността от предаване на инфекции. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси или други типове инфекции.

Предприетите мерки за производство на HyQvia се считат за ефективни срещу вируси със суперкапсид, например човешкият имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит В и на хепатит С и срещу вирусите без суперкапсид на хепатит А и парвовирус В19.

Имуноглобулините не се свързват с инфекции с хепатит А или парвовирус В19, тъй като вероятно антителата срещу тези инфекции, съдържащи се в HyQvia, оказват предпазно действие.

Настойчиво се препоръчва всеки път, когато използвате HyQvia, в дневника на лечението Ви, да се записват следните данни:

- датата на приложение,
- партидният номер на лекарството и
- инжектираното количество, скорост, брой и места на инфузия.

Деца и юноши

За деца и юноши (0 – 18 години) важат същите показания, дози и честота на инфузии като при възрастните.

Други лекарства и HyQvia

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Имунизации

HyQvia може да намали ефекта на някои вирусни ваксини, като срещу морбили, рубеола, заушка и варицела (живи вирусни ваксини). Поради това след получаване на HyQvia може да се наложи да изчакате до 3 месеца, преди да получите определени ваксини. Може да се наложи да изчакате до 1 година след получаване на HyQvia, преди да може да получите ваксина срещу морбили.

- ▶ Моля да информирате имунизация Ви лекар или медицинска сестра за лечението си с HyQvia.

Шофиране и работа с машини

Пациентите могат да изпитат нежелани лекарствени реакции (като например, замайване или гадене) по време на лечение с HyQvia, които могат да повлияят върху способността за

шофиране и работа с машини. Ако това се случи, Вие трябва да изчакате, докато реакциите отзвучат.

HyQvia съдържа натрий

Това лекарство съдържа 5,0 – 60,5 mg натрий (основен компонент на готварска / трапезна сол) във всеки флакон на HyQvia с рекомбинантна човешка хиалуронидаза. Това се равнява на 0,25 – 3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. IG 10% компонентът е по същество без натрий.

3. Как да използвате HyQvia

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

HyQvia трябва да се влее под кожата (подкожно или s.c. приложение).

Лечението с HyQvia ще се започне от Вашия лекар или медицинска сестра, но може да Ви бъде разрешено използването на лекарството у дома, след като сте получили първите няколко инфузии под медицинско наблюдение и Вие (и/или Вашия настойник) сте адекватно обучени. Вие и Вашият лекар ще решите дали можете да използвате HyQvia у дома. Не започвайте лечение с HyQvia у дома, докато не сте получили пълни инструкции.

Дозиране

Вашият лекар ще изчисли правилната доза въз основа на Вашето телесно тегло и предходно лечение, което може да сте получили и Вашата реакция при лечението. Препоръчителната начална доза е такава, която доставя 400 до 800 mg от активното вещество на kg телесно тегло на месец. В началото Вие ще получите една четвърт от тази доза на интервали от 1 седмица. Тази доза ще се увеличава поетапно до по-големи дози на 3 - 4 седмични интервали със следващите инфузии. В някои случаи Вашият лекар може да препоръча по-големите дози да бъдат разделени и приложени на две различни места едновременно. Вашият лекар може да коригира дозата Ви в зависимост от Вашия отговор на лечението.

Започване на лечение

Вашето лечение ще бъде започнато от лекар или медицинска сестра с опит в лечението на пациенти с отслабена имунна система и в насочването на пациенти за домашно лечение. За се види колко добре понасяте лекарството, ще бъдете наблюдавани внимателно по време на инфузията и най-малко 1 час след спиране на инфузията. В началото Вашият лекар или медицинска сестра ще използва бавна скорост на инфузия и постепенно ще я увеличава по време на първата и последващи инфузии. След като лекарят или медицинската сестра са установили подходящата доза и скорост на инфузия за вас, може да Ви бъде позволено лечението да се провежда от Вас у дома.

Домашно лечение

Вие ще бъдете инструктирани относно:

- асептични техники на инфузия (без микроби),
- употреба на инфузионна помпа или електроинфузионна спринцовка (ако е необходимо),
- водене на дневник на лечението и
- мерки, които да бъдат предприети в случай на тежки нежелани лекарствени реакции.

Вие трябва внимателно да следвате указанията на Вашия лекар за дозата, скоростта на инфузия и графика за вливане на НуQvia, така че Вашето лечение да работи за Вас.

Интервал/минути	Пациенти <40 kg		Пациенти ≥40 kg	
	Първи две инфузии (ml/h/място на инфузия)	Следващи 2 - 3 инфузии (ml/h/място на инфузия)	Първи две инфузии (ml/h/място на инфузия)	Следващи 2 - 3 инфузии (ml/h/място на инфузия)
10 минути	5	10	10	10
10 минути	10	20	30	30
10 минути	20	40	60	120
10 минути	40	80	120	240
Остатъка от инфузията	80	160	240	300

Ако имате изтичане от мястото на инфузия

Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра дали друг размер игла няма да е подходящ за вас.

Всяка промяна в размера на иглата трябва да става под надзора на лекуващия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза НуQvia



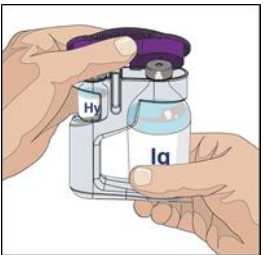
Ако смятате, че сте използвали повече НуQvia, отколкото трябва, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате НуQvia

Не вливайте двойна доза НуQvia, за да компенсирате пропуснатата. Ако смятате, че сте пропуснали доза, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.

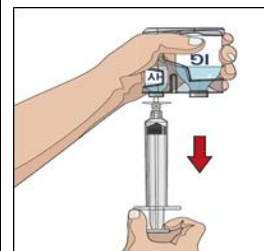
Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Подробни инструкции за употреба са предоставени в по-долната точка.

<p>1. Извадете HyQvia от кутията:</p> <ul style="list-style-type: none">• Оставете флаконите да се темперират до стайна температура. Това може да отнеме до 60 минути. Не използвайте нагряващи изделия, включително микровълнови фурни.• Да не се загрява или разтръсква HyQvia.• <i>Проверете всеки флакон HyQvia, преди да бъде използван:</i><ul style="list-style-type: none">• Срок на годност: Да не се използва след изтичане на срока за годност.• Цвят:<ul style="list-style-type: none">○ Рекомбинантната човешка хиалуронидаза трябва да бъде бистра и безцветна.○ Човешкият нормален имуноглобулин 10% трябва да бъде бистър и безцветен или бледо жълт.○ Да не се използва, ако някоя от течностите е мътна или съдържа частици.• Капачка: Виолетова защитна капачка обхваща цялата единица (комплекта) с два флакона. Не използвайте продукта, ако е без капачката.	
<p>2. Съберете всички консумативи:</p> <p>Съберете <i>всички елементи</i> за Вашата инфузия. Елементите включват: комплект(и) с два флакона HyQvia, консумативи за инфузия (комплект подкожна игла, контейнер за разтвора (сак или спринцовка), стерилна прозрачна превръзка и лейкопласт, тръби за помпата, изделия за прехвърляне, спринцовки, марля и лейкопласт), контейнер за остри предмети, помпа и дневник на лечението и други консумативи, които са необходими.</p>	
<p>3. Пригответе чиста работна зона.</p>	
<p>4. Измийте ръцете:</p> <p>Измийте старателно ръцете си. Поставете всички събрани консумативи и ги отворете, както Ви е обяснено от медицинския специалист.</p>	
<p>5. Отворете комплекта(ите) с два флакона HyQvia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Отстранете виолетовата(ите) предпазна(и) капачка(и) и се уверете, че сините капачки на флакона са отстранени. Ако не са, премахнете ръчно сините капачки за да се виждат запушалките на флаконите.• Подгответе се да прехвърлите компонента човешка рекомбинантна хиалуронидаза на HyQvia, като почистите запушалката на всеки от флаконите с тампон, напоен със спирт, както е указано, и оставете да изсъхнат на въздух (най-малко 30 секунди).	

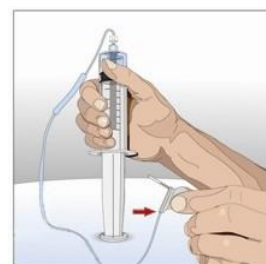
6. Подгответе флакона с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (НУ):

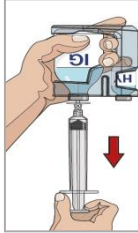
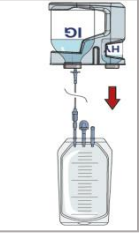
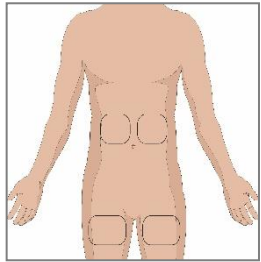

- Извадете по-малката стерилна спринцовка от опаковката и я прикрепете към острие без вентил или игла (устройство).
- Изтеглете буталото, напълнете по-малката спринцовка с количество въздух равно на количеството рекомбинантна човешка хиалуронидаза във флакона или съответно флакони(те).
- Отстранете капачката от иглата/безвентилното изделие за прехвърляне.
- Вкарайте върха на иглата/безвентилното изделие за прехвърляне през центъра на запушалката на флакона и натиснете право надолу. Избугайте въздуха във флакона.
- Обърнете флакона с капачката надолу, като иглата/безвентилното изделие за прехвърляне остава във флакона. Накрайникът на спринцовката ще сочи нагоре.
- Изтеглете цялото съдържание с рекомбинантна човешка хиалуронидаза в спринцовката.
- Повторете стъпка 6, ако за Вашата доза е необходим повече от един флакон рекомбинантна човешка хиалуронидаза.
- Ако е възможно, съберете цялата доза рекомбинантна човешка хиалуронидаза, необходима за цялата доза IgG, в една и съща спринцовка.
- Насочете върха на спринцовката нагоре и изгонете всички въздушни мехурчета, докато върха на спринцовката сочи нагоре и внимателно почуквате спринцовката с пръст. Бавно и внимателно натиснете буталото, за да изгоните останалия въздух.

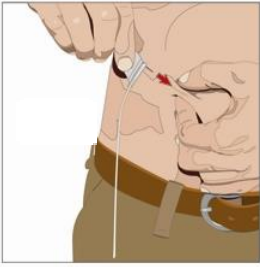
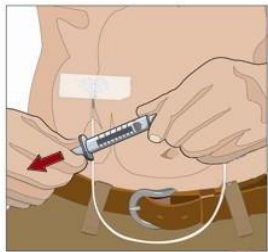
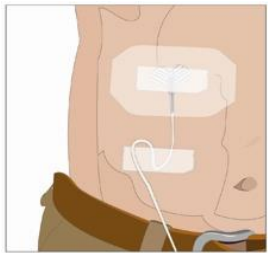
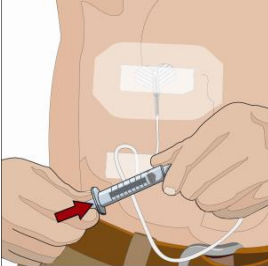



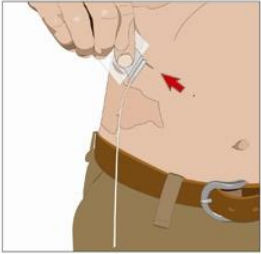
7. Подгответе комплекта с иглата с рекомбинантна човешка хиалуронидаза (НУ):

- Свържете спринцовката, пълна с рекомбинантна човешка хиалуронидаза, към комплекта с иглата.
- Натиснете буталото на по-малката спринцовка, за да изгоните въздуха и запълнете комплекта с иглата до „крилцата“ на иглата с рекомбинантната човешка хиалуронидаза.
 - *Забележка:* Вашият медицински специалист може да препоръча приложението на „Y“ конектор (за повече от едно място) или друга конфигурация на комплекта с иглата.



<p>8. Подгответе флакона с човешки нормален имуноглобулин 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подгответе се да прехвърлите компонента имуноглобулин 10% на HyQvia, като почистите запушалката на всеки от флаконите с тампон, напоен със спирт, както е указано, и оставете да изсъхнат на въздух (най-малко 30 секунди). • Човешкият нормален имуноглобулин 10% от HyQvia може да се влее или <ul style="list-style-type: none"> ○ като се прехвърли от флаконите в по-голяма спринцовка (а) или сак за инфузия (б), както Ви е указано от медицинския специалист, в зависимост от използваната помпа; или ○ направо от флакона с IG. Вкарайте острието на тръбичката на помпата с вентил или острие с игла с вентил във флакона(ите) с човешки нормален имуноглобулин 10%. Напълнете тръбичката на инфузионната помпа и я оставете настрана, докато се прилага рекомбинантната човешка хиалуронидаза. • Ако е необходим повече от един флакон за пълната доза, прободете следващите флакони, след като напълно е изтекъл първият флакон. 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>(а)</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(б)</p>  </div> </div>
<p>9. Подгответе та помпата: Следвайте инструкциите на производителя, за да подгответе помпата.</p>	
<p>10. Подгответе мястото за инфузия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изберете място(места) за инфузия в средната до горната част на корема или бедрото. Вижте изображението за местоположенията на мястото за инфузията. <ul style="list-style-type: none"> ○ Изберете места на противоположни страни на тялото, ако сте инструктирани да се влива на две места, за дози над 600 ml. • Избягвайте зони с кости, видими кръвоносни съдове, белези и всякакви зони на възпаление или инфекция. • Ротационно променяйте местата на инфузия, като избирате противоположни страни на тялото при бъдещи инфузии. • Ако сте инструктирани от медицинския си специалист, почиствайте място(местата)на инфузия с тампон, напоен със спирт. Оставете да изсъхне (най-малко 30 секунди). 	<div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div>

<p>11. Вкарайте иглата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отстранете предпазителя на иглата. Хванете здраво и захванете най-малко 2 до 2,5 см от кожата между два пръста. • Вкарайте цялата игла до „крилцата“ с бързо движение под ъгъл 90 градуса направо в кожата. „Крилцата“ на иглата трябва да лежат върху кожата. • Фиксирайте иглата на място със стерилен лейкопласт. • Повторете тази стъпка, ако имате второ място за инфузия. 	<p>Под ъгъл от 90 градуса спрямо кожата</p> 
<p>12. Проверете за правилното поставяне на иглата преди началото на инфузията, ако сте инструктирани от Вашия медицински специалист.</p>	
<p>13. Фиксирайте иглата за кожата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фиксирайте иглата(ите) на място, като поставите върху нея прозрачна стерилна превръзка. • Проверявайте мястото (местата) на инфузия от време на време в хода на инфузията за изместване или изтичане. 	
<p>14. Първо приложете рекомбинантната човешка хиалуронидаза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бавно натиснете буталото на по-малката спринцовка с рекомбинантна човешка хиалуронидаза при начална скорост на инфузионно място до приблизително 1 до 2 ml на минута и увеличете в зависимост от поносимостта. • Ако използвате помпа, подгответе я да въвежда рекомбинантната човешка хиалуронидаза при начална скорост на инфузионно място от приблизително 60 до 120 ml/час и увеличете в зависимост от поносимостта. 	
<p>15. Приложете нормалния човешки имуноглобулин 10%: След като влеете цялото съдържание на по-малката спринцовка (с рекомбинантна човешка хиалуронидаза), извадете спринцовката от отвора на комплекта на иглата. Прикрепете тръбичките на помпата или по-голямата спринцовка, съдържащи човешки нормален имуноглобулин 10% към комплекта на иглата. Приложете човешкия нормален имуноглобулин 10% с инфузионна помпа със скорост, предписана от Вашия медицински специалист и започнете инфузията.</p>	

<p>16. Промийте тръбичките на помпата, когато инфузията приключи, ако сте инструктирани от Вашия медицински специалист:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако сте инструктирани от Вашия медицински специалист, прикрепете сак с физиологичен разтвор на тръбите на помпата/комплекта с иглата, за да се изтласка човешкия нормален имуноглобулин 10% до крилцата на иглата. 	
<p>17. Отстраняване на комплекта с иглата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отстранете комплекта с иглата, като разхлабите превръзката по всички ръбове. • Изтеглете „крилцата“ на иглата право нагоре и навън. • Внимателно притиснете малко парче марля върху мястото на иглата и покрийте със защитна превръзка. • Изхвърлете иглата(ите) в контейнер за остри отпадъци. <ul style="list-style-type: none"> o Изхвърлете контейнера за остри отпадъци с помощта на указанията, дадени с контейнера или се свържете с Вашия медицински специалист. 	
<p>18. Запишете инфузията:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отстранете откъсващия се етикет от флакона НуQvia, на който са написани партидният номер на продукта и срока на годност и поставете етикета във Вашето досие/дневник на лечението. • Напишете датата, часа, дозата, мястото (местата) на инфузия (за подпомагане на ротацията на местата) и всички реакции след всяка инфузия. • Изхвърлете всеки неизползван продукт във флакона и консумативи за еднократна употреба, както е препоръчано от Вашия медицински специалист. • Проследяване от лекар, както е указано. 	

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои нежелани реакции, като например, главоболие, втрисане или болки в тялото, могат да се намалят, като се забави скоростта на инфузия.

Сериозни нежелани лекарствени реакции

Инфузията на лекарства като НуQvia понякога може да доведе до сериозни, но редки, алергични реакции. Може да изпитате внезапно спадане на кръвното налягане и, в отделни случаи, анафилактичен шок. Лекарите са наясно с тези възможни нежелани реакции и ще Ви наблюдават по време и след първоначалните инфузии.

Типичните признаци или симптоми включват:

усещане за премаляване, замаяност или слабост, кожен обрив и сърбеж, подуване на устата или гърлото, затруднено дишане, свиркащо дишане, нарушена сърдечна честота, болка в гърдите, посиняване на устните или пръстите на ръцете и краката, неясно (замъглено) зрение.

- Съобщете незабавно на лекаря си или медицинската сестра, ако забележите някой от тези признаци по време на инфузията.
- При използване на НуQvia у дома вливането трябва да се извърши в присъствието на определено лице, настойник, който ще Ви помогне да следите за алергични реакции, ще спре инфузията и ще Ви помогне, ако е необходимо.

- Вижте също точка 2 на тази листовка относно риска от алергични реакции и употреба на HyQvia у дома.

Много чести нежелани реакции (засягащи повече от 1 на 10 инфузии):

Болка на мястото на инфузия, включително лек до умерен дискомфорт и болезненост. Тези реакции обикновено отзвучават в рамките на няколко дни.

Чести нежелани реакции (засягащи до 1 на 10 инфузии):

Реакции на мястото на инфузия. Включват зачервяване, подуване, сърбеж, втвърдяване и обрив на мястото на инфузията. Тези реакции обикновено отзвучават в рамките на няколко дни. Главоболие, отпадналост, гадене, повръщане, диария, коремни болки, болки в мускулите или ставите, болки в гърдите, треска, усещане за слабост или неразположение.

Нечести нежелани реакции (засягащи до 1 на 100 инфузии):

Втрисане, мигрена, повишено кръвно налягане, замаяност, подуване на корема, обрив/алергичен обрив/зачервяване на кожата, сърбеж, болки в гърдите, ръцете и/или краката, генитален оток (в резултат от разпространението на отока от мястото на инфузия), подуване на краката, стъпалата и глезените, позитивни кръвни тестове за антитела.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Свръхчувствителност, грипоподобно заболяване и изтичане от мястото на инфузия, възпаление на мозъчните обвивки (асептичен менингит).

Нежелани реакции, наблюдавани при подобни медикаменти

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при инфузия на лекарства, като човешкия нормален имуноглобулин 10%, приложен под кожата. Въпреки че тези нежелани реакции досега не са наблюдавани при HyQvia, е възможно някой, който използва HyQvia, да ги получи:

Треперене, изтръпване на устата, учестена сърдечна дейност, алергични реакции, зачервяване или бледност, студенина на ръце или крака, задух, подпухване на лицето, прекомерно изпотяване, скованост на мускулите, отклонения във функционалните чернодробни показатели (увеличение на аланинаминотрансферазата) в кръвта.

Следните редки нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, използвали лекарства като човешки нормален имуноглобулин 10%, приложен във вена (интравенозно). Тези реакции не са наблюдавани с HyQvia, но има малка вероятност, някой който използва HyQvia да ги получи:

Кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (тромбоемболични реакции), водещи до сърдечен инфаркт, мозъчен инсулт, запушване на дълбоки вени или на кръвоносни съдове, които кръвоснабдяват белия дроб (белодробен емболизъм), бъбречно заболяване или недостатъчност, разрушаване на червени кръвни клетки (хемолиза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате НуQvia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Не тръскайте.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако разтворите са мътни, съдържат частици или утайка.

След отваряне, да се изхвърля всеки неизползван разтвор във флаконите.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа НуQvia

НуQvia е една цяла единица с два флакон, съдържаща:

- разтвор на рекомбинантна човешка хиалуронидаза (Стъпка 1 на НуQvia/Да се влива първи) и
- разтвор на човешки нормален имуноглобулин 10% (Стъпка 2 на НуQvia/Да се влива втори).

Съдържанието на всеки флакон е описано по-долу:

1. Рекомбинантна човешка хиалуронидаза

Този флакон съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза.

Другите съставки са натриев хлорид, натриев фосфат, човешки албумин, динатриев едетат, калциев хлорид и вода за инжекции (вижте също точка 2, „НуQvia съдържа натрий“).

2. Човешки нормален имуноглобулин 10%

Един ml от разтвора в този флакон съдържа 100 mg човешки нормален имуноглобулин, от който поне 98% е имуноглобулин G (IgG).

Активното вещество на НуQvia е човешки нормален имуноглобулин. Това лекарство съдържа следи от имуноглобулин A (IgA) (не повече то 140 микрограма/ml, средно 37 микрограма).

Другите съставки на този флакон са глицин и вода за инжекции.

Как изглежда НуQvia и какво съдържа опаковката

НуQvia се доставя като опаковка, съдържаща:

- един стъклен флакон с рекомбинантна човешка хиалуронидаза и
- един стъклен флакон с човешки нормален имуноглобулин 10%.

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза е бистър и безцветен разтвор.
Човешкият нормален имуноглобулин 10% е бистър и безцветен или бледо жълт разтвор.

Предлагат се следните видове опаковки:

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза	Човешки нормален имуноглобулин 10%		
	Обем (ml)	Протеин (грамове)	Обем (ml)
	1,25	2,5	25
	2,5	5	50
	5	10	100
	10	20	200
	15	30	300

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производители

Притежател на разрешението за употреба:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия

Производители:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Булевард René Branquart 80
7860 Lessines
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
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
Tel. + 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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.