

**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):

IgG<sub>1</sub> ≥ 56,9 %

IgG<sub>2</sub> ≥ 26,6 %

IgG<sub>3</sub> ≥ 3,4 %

IgG<sub>4</sub> ≥ 1,7 %

Det maksimale indhold af IgA er 140 mikrogram/ml.

\*Fremstillet af humant plasma fra donorer.

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

- Rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

Rekombinant humant hyaluronidase er rensede 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 (infusion).

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

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

- Primære immundefektsyndromer 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 popyeptid antigen-vacciner.

### 4.2 Dosering og administration

Substitutionsbehandlingen indledes og overvåges under opsyn af en læge med erfaring i behandling af immundefekter.

#### Dosering

Dosis og dosering afhænger af indikationen.

Lægemidlet skal administreres subkutant.

Ved substitutionsbehandling skal dosis 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 doseringer er angivet som en retningslinje:

*Substitutionsbehandling ved primære immundefektsyndromer (som defineret i pkt. 4.1)*

*Patienter, som ikke tidligere har fået immunglobulinbehandling*

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

Dalniveauerne bør måles og vurderes i forbindelse med forekomsten af infektion. For at nedsætte infektionsraten kan det være nødvendigt at øge doseringen og sigte efter højere 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 immunglobulin administreret intravenøst*

Til patienter, der skifter direkte fra intravenøs administration af immunglobulin, eller hvor dosis er angivet for tidligere intravenøs administration af immunglobulin, indgives lægemidlet med samme dosis og hyppighed som i den tidligere intravenøse behandling med immunglobulin. 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 immunglobulin administreret subkutant*

Til patienter, hvis nuværende behandling med immunglobulin sker subkutant, er den indledende dosis HyQvia den samme som ved subkutan behandling, men kan justeres til et interval på 3 eller 4 uger. Den første infusion med HyQvia gives en uge efter den sidste behandling med det tidligere immunglobulin.

*Sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)*

Den anbefalede dosis er 0,2-0,4 g/kg hver tredje til fjerde 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.

#### *Pædiatrisk population*

Doseringen til børn og unge (0-18 år) adskiller sig ikke fra doseringen til voksne, da doseringen til hver enkelt indikation beregnes efter kropsvægt og justeres efter den kliniske konsekvens af ovennævnte tilstand. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

#### Administration

- Lægemidlet er udelukkende til subkutan anvendelse og må ikke indgives intravenøst.
- Kontrollér begge HyQvias komponenter visuelt for misfarvning og partikler før administration.
- Lad nedkølet lægemiddel få stuetemperatur inden brug. Brug ikke apparater til opvarmning, herunder mikrobølgeovn.
- Må ikke omrystes.
- Dette lægemiddel består af to hætteglas. Lægemidlets komponenter må ikke blandes.

Hvert hætteglas med IG 10 % er forsynet med en passende tilsvarende mængde rekombinant humant hyaluronidase som anført i skemaet nedenfor. Hele indholdet af hætteglasset med rekombinant humant hyaluronidase skal indgives, uanset om hele indholdet af hætteglasset med IG 10 % indgives eller ej. Lægemidlets to komponenter skal indgives efter hinanden gennem den samme kanyle, idet det rekombinante humane hyaluronidase indgives først, efterfulgt af IG 10 %, som beskrevet nedenfor.

<b>Oversigt over administration af HyQvia</b>		
<b>Rekombinant humant hyaluronidase</b>	<b>Humant normalt immunglobulin 10 %</b>	
<b>Indhold (ml)</b>	<b>Protein (gram)</b>	<b>Indhold (ml)</b>
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

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

I de tilfælde, hvor subkutan infusion med HyQvia anvendes i hjemmet, skal behandlingen indledes og overvåges af en læge med til behandling erfaring i vejledning af patienter i hjemmebehandling. Patienten 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 anvendes til at indgive en fuld behandlingsdosis på et til to indstiksteder op til hver fjerde 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, indgives den glemte dosis snarest muligt, og derefter genoptages den planlagte behandling.

Komponenten IG 10 % skal infunderes med en Pumpe. Komponentens rHuPH20 kan skubbes med hånden eller infunderes med en Pumpe. Det kan være nødvendigt med en 24 gauge kanyle, 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 rekombinant humant hyaluronidase bruges en 18-22 gauge kanyle 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 kanyle til at udtage indholdet fra hætteglasset.

Det/de foreslåede sted(er) til infusion af lægemidlet er maven og lårene. Hvis der bruges to infusionssteder, bør disse være på hver sin laterale side af kroppen. 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.

Det anbefales, at komponenten rekombinant humant hyaluronidase indgives 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 den rekombinante humane hyaluronidaseopløsning med en hastighed på 1 til 2 ml/minut for hvert infusionssted eller efter tolerance. Inden for 10 minutter efter det rekombinante humane hyaluronidase, startes infusionen af den fulde dosis IG 10 % pr. sted, gennem det samme subkutane kanylesæt.

Følgende infusionshastigheder anbefales for IG 10 % pr. infusionssted:

Interval/minutter	Personer < 40 kg		Personer ≥ 40 kg	
	To første infusioner (ml/time/infusionssted)	Efterfølgende 2-3 infusioner (ml/time/infusionssted)	To 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 anvendelse af lægemidlet se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

HyQvia må ikke indgives 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 rekombinant humant hyaluronidase.

#### 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.

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 subkutane IgG-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 patienten har høj risiko for nogen som helst allergisk reaktion, må præparatet kun indgives, 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 rekombinant humant hyaluronidase

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

### Rekombinant humant hyaluronidases immunogenicitet

Udvikling af ikke-neutraliserende antistoffer mod den rekombinante humane hyaluronidasekomponent er rapporteret hos patienter, der har fået HyQvia i kliniske studier. Der er en potentiel risiko for, at sådanne antistoffer krydsreagerer med endogent PH20, 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.

### 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.

### Akut nyresvigt

Alvorlige renale bivirkninger er rapporteret hos patienter, der fik intravenøs behandling med immunglobulin, især de præparater, der indeholder sucrose (HyQvia indeholder ikke sucrose).

### Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er blevet rapporteret at forekomme i forbindelse med intravenøs og subkutan behandling med immunglobulin. 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. mm<sup>3</sup>, hovedsageligt fra den granulocytiske serie, og et forhøjet proteinniveau på op til flere hundrede mg/dl.

AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med intravenøs behandling med immunglobulin 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.

### Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i HyQvia

Dette lægemiddel indeholder ikke sukkerarter.

#### 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 rekombinant humant hyaluronidase) 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-kapeklædte 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 virussikkerheden.

#### Natriumindhold

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

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

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

### Graviditet

Dette lægemiddels sikkerhed ved anvendelse under human graviditet er ikke fastlagt i kontrollerede kliniske forsøg, 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 godkendelse (forsøg 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 HyQvia. Fire 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.

Studier af udviklings- og reproduktionstoksikologi er udført med rekombinant humant hyaluronidase hos mus og kaniner. Der blev ikke forbundet nogen uønskede virkninger på graviditeten og fostrets udvikling med anti-rHuPH20-antistoffer. I disse studier blev moderens antistoffer mod rekombinant humant hyaluronidase overført til afkommet *in utero*. Virkningerne af antistoffer mod den rekombinante humane hyaluronidasekomponent i HyQvia 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 (forsøg 161301) blev ammet. Alle bivirkninger blev rapporteret som ikke-relaterede til tidligere eller igangværende HyQvia-behandling.

### Fertilitet

Der er på nuværende tidspunkt ingen kliniske sikkerhedsdata for HyQvia 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 rekombinant humant hyaluronidase med hensyn til reproduktionspotentialitet ved de doser, der anvendes til facilitering af administration af IG 10 % (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

HyQvia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af bivirkningsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved HyQvia var lokale reaktioner. De hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger var hovedpine, træthed og pyreksi. Størstedelen af disse bivirkninger var lette til moderate.

##### *Humant normalt immunglobulin*

Bivirkninger som kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lænderygmerter 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 i.v. og s.c. administration af immunglobulinpræparater.

##### *Rekombinant humant hyaluronidase*

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen under brug af rekombinant humant hyaluronidase i tilsvarende præparater, der blev indgivet 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 rekombinant humant hyaluronidase*

I alt 13 ud af 83 personer, som deltog i et pivotalt studie, udviklede et antistof, der var i stand til at binde sig til rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), mindst en gang i løbet af det kliniske studie. Disse antistoffer var ikke i stand til at neutralisere rekombinant humant hyaluronidase. 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 humant hyaluronidase.

##### Skematisk liste over bivirkninger

HyQvias sikkerhed blev evalueret i 4 kliniske forsøg (160602, 160603, 160902 og 161101) med 124 unikke patienter med PID (primært immundefektsyndrom), der modtog 3.202 infusioner.

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

Hyppigheder pr. infusion 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.

<b>Hyppigheden af bivirkninger med HyQvia</b>				
<b>MedDRA Systemorganklasse (SOK)</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
Mave-tarm-kanalen		Opkastning, kvalme, abdominalsmerter (herunder smerter i øvre og nedre abdomen samt ømhed), diarré	Abdominal distension	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Lokale reaktioner (i alt) <sup>a</sup> : Smerter på infusionsstedet (herunder ubehag, ømhed, lyskesmerter)	Lokale reaktioner (i alt): Erytem på infusionsstedet, hævelse på infusionsstedet (herunder lokal hævelse og ødem), pruritus på infusionsstedet (herunder vulvovaginal pruritus)  Pyreksi, asteniske tilstande (herunder asteni, træthed, letargi, utilpashed)	Lokale reaktioner (i alt): Misfarvning på infusionsstedet, blå mærker på infusionsstedet (herunder hæmatom, hæmoragi), fortykkelse på infusionsstedet (herunder knude), varme på infusionsstedet, induration på infusionsstedet, gravitationelt ødem/genital hævelse <sup>b</sup> (herunder genitalt ødem, skrotal og vulvovaginal hævelse)  Ødem (herunder perifert, hævelse), kuldegysninger, hyperhidrose	Brændende fornemmelse
Undersøgelser			Positiv direkte Coombs' test	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, muskuloskeletale brystsmerter	Artralgi, rygsmarter, smerter i ekstremiteter	
Nervesystemet		Hovedpine	Migræne, svimmelhed	Paræstesi

<b>Hyppigheden af bivirkninger med HyQvia</b>				
<b>MedDRA Systemorganklasse (SOK)</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
Hud og subkutane væv			Erytem, udslæt (herunder erytematøst, papuløst, makulopapuløst), pruritus, urticaria	
Vaskulære sygdomme			Hypertension, stigning i blodtryk	
Nyrer og urinveje				Hæmosiderinuri

<sup>a</sup> Følgende bivirkninger er ikke anført, men medregnes også i hyppigheden for lokale reaktioner: varmfølelse, paræstesi på infusionsstedet.

<sup>b</sup> Gravitationelt ødem/genital hævelse er observeret efter administration i de nedre abdominale kvadranter.

Ud over de bivirkninger, der er observeret i kliniske forsøg, er følgende bivirkninger rapporteret fra erfaringer efter markedsføringen (hyppigheden af disse bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)):

Infektioner og parasitære sygdomme: Aseptisk meningitis

Immunsystemet: Overfølsomhed

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Influenzalignende sygdom, utæthed ved infusionsstedet

Ud over de bivirkninger, der er observeret i kliniske forsøg, er følgende bivirkninger rapporteret for subkutant administrerede immunglobulinpræparater:

Anafylaktisk chok, anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, tremor, takykardi, hypotension, rødme, bleghed, perifer kuldefølelse, dyspnø, oral paræstesi, hævelser i ansigtet, allergisk dermatitis, muskuloskeletal stivhed, urticaria på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, forhøjet alaninaminotransferase.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De lokale reaktioner, der sås under det pivotale kliniske studie, omfatter let hævelse på stedet (forekommer ved de fleste infusioner) på grund af den store infusionsmængde, men generelt blev dette ikke betragtet som en bivirkning, medmindre det forårsagede ubehag. Kun to tilfælde af lokale bivirkninger var svære: smerter på infusionsstedet og hævelse på infusionsstedet. Der var to tilfælde af forbigående genitalt ødem (hvoraf det ene blev betragtet som svært), som skyldtes diffusion af lægemidlet fra infusionsstedet i maven. Der blev ikke set hudforandringer, som ikke forsvandt under det kliniske studie.

### Pædiatrisk population

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

Et prospektivt, fase 4, multicenterforsøg i Europa evaluerede 42 pædiatriske personer (i alderen 2 til < 18 år) som tidligere havde modtaget immunoglobulinterapi (Forsøg 161504). Ingen nye sikkerhedsproblemer er identificeret. Ingen personer var positive (titer  $\geq 160$ ) 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.

## 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 (humant normalt immunglobulin): immunsæra og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, ATC-kode: J06BA01

#### Virkningsmekanisme

Komponenten IG 10 %, giver den terapeutiske virkning ved dette lægemiddel. Rekombinant humant hyaluronidase 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.

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. Det rekombinante humane hyaluronidase 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

HyQvias virkning og sikkerhed blev vurderet i et fase 3-forsøg (160603) med 83 patienter med PID. Patienterne blev behandlet med HyQvia med enten 3 eller 4 ugers behandlingsintervaller i alt i 12 måneder (efter en kort titreringsperiode). Dosen af HyQvia 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 tre måneders intravenøse administration af IG 10 %: punkttestimatet 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 forsøgspersonerne 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).

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

### Pædiatrisk population

I de pivotale forsøg 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.

HyQvia blev evalueret hos 42 pædiatriske personer (i alderen 2 til < 18 år), i et fase 4, ikke-kontrolleret, multicenterforsøg, som tidligere havde modtaget immunoglobulinterapi. Ingen nye sikkerhedsproblemer er identificeret efter behandling med HyQvia 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 primær immundefekt som model for substitutionsbehandling. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Data fra det kliniske forsøg med HyQvia viser, 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.

HyQvias farmakokinetik blev evalueret i et klinisk studie hos patienter med PID i alderen 12 år og opefter. 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.

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

<b>Farmakokinetiske parametre for HyQvia sammenlignet med intravenøs administration af IG 10 %.</b>		
<b>Parameter</b>	<b>HyQvia Median (95 % CI) N=60</b>	<b>IVIG 10 % Median (95 % CI) N=68</b>
C <sub>max</sub> [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C <sub>min</sub> [g/l]	10,4 (9,4 til 11,2)	10,1 (9,5 til 10,9)
AUC pr. uge [g*dage/l]	90,52 (83,8 til 98,4)	93,9 (89,1 til 102,1)
T <sub>max</sub> [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)
-------------------------------	----------------------	----------------------

### Pædiatrisk population

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

### **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 rekombinant humant hyaluronidases karcinogene eller mutagene potentiale er ikke gennemført. Der er ikke observeret negativ påvirkning af fertiliteten hos mus, kaniner og cymoligusaber, der har været eksponeret for antistoffer, som bindes til rekombinant humant hyaluronidase 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 cynomoligusaber. Virkningerne af antistoffer, der bindes til rekombinant humant hyaluronidase, på human fertilitet er ikke kendte.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### 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 rekombinant humant hyaluronidase 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. Rekombinant humant hyaluronidase er en klar, farveløs opløsning. Hætteglassene 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 rekombinant humant hyaluronidase 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 rekombinant humant hyaluronidase for at opnå den nødvendige dosis til infusionen, skal IG 10 % og/eller rekombinant humant hyaluronidase 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(FER) 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 lægemiddelovervågning, 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 risikostyringsystemet 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 (lægemiddelovervågning eller risikomining) 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. Den korrekte teknik 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. Se indlægssedlen for yderligere information.

### 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 to 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 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 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.

#### **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 to 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) og 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?**

Hætteglasset med immunglobuliner er fremstillet af blod fra raske mennesker. Medicinen virker på nøjagtigt samme måde som det immunglobulin, der findes naturligt i blodet. Det rekombinante humane hyaluronidase er et protein, der gør det lettere for immunglobulinerne at blive infunderet (givet i drop) under huden og nå ud i dit blodkredsløb.

##### **Hvad bruges HyQvia til?**

HyQvia bruges hos patienter med et svagt immunsystem, som ikke har nok antistoffer i blodet og er tilbøjelige til at få hyppige infektioner. Regelmæssige og tilstrækkelige doser HyQvia kan øge et usædvanligt lavt indhold af immunglobulin i dit blod til normale niveauer (erstatningsbehandling).

HyQvia ordineres som erstatningsbehandling til patienter, som ikke har tilstrækkelige mængder antistoffer, 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.

## **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).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Følgende advarsler og forsigtighedsregler skal tages i betragtning, inden du får eller bruger HyQvia. Tal med din læge eller sygeplejerske, hvis du har spørgsmål.

### **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.

### Allergiske reaktioner

Du 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.

Din læge eller sygeplejerske vil først infundere HyQvia langsomt og hele tiden overvåge dig omhyggeligt under de første infusioner, så enhver allergisk reaktion kan blive opdaget og behandlet straks.

- ▶ 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.

### 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 immunglobulinpræparat 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 plasmadonorere 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:

- dato for indgivelsen,
- medicinens batchnummer og
- den injicerede mængde, indgivelseshastighed, antal infusionssteder og infusionsstedernes placering.

### **Børn og unge**

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

### **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.

### **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 5,0-60,5 mg natrium (hovedkomponenten i køkken-/bordsalt) i hvert hætteglas af HyQvia med rekombinant humant hyaluronidase. Det svarer til 0,25-3 % 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.-indgivelse).

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

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 indgives to steder på en gang. Din læge kan også justere din dosis ud fra, hvordan du reagerer på behandlingen.

## Behandlingsstart

Du vil i starten få behandlingen af en læge eller sygeplejerske, der har erfaring i at behandle patienter med et svagt immunsystem 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 vil få instruktion i:

- Bakteriefri (aseptisk) infusionsteknik
- Brug af infusionspumpe eller sprøjtepumpe (ved behov),
- At udfylde en infusiondagbog
- 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.

	<b>Personer &lt; 40 kg</b>		<b>Personer ≥ 40 kg</b>	
Interval/minutter	To første infusioner (ml/time/infusionssted)	Efterfølgende 2-3 infusioner (ml/time/infusionssted)	To 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 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**



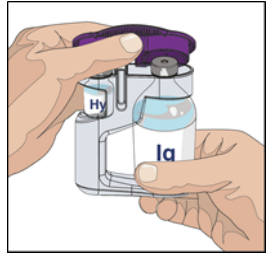
Hvis du tror, at du har brugt mere HyQvia end du skulle, skal du tale med din læge hurtigst muligt.

## 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.

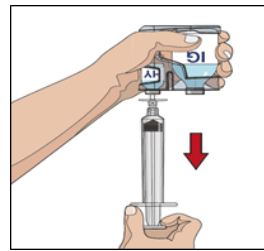
Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

En detaljeret brugsanvisning findes i afsnittet nedenfor.

<p><b>1. Tag HyQvia ud af æsken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lad hætteglassene nå stuetemperatur. Dette kan tage op til 60 minutter. Brug ikke apparater til opvarmning, herunder mikrobølgeovn.</li><li>• <b>HyQvia må ikke varmes op eller omrystes.</b></li><li>• <i>Kontroller hvert hætteglas med HyQvia før brug.</i><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Udløbsdato:</b> Brug ikke præparatet efter udløbsdatoen.</li><li>• <b>Farve:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Det rekombinante humane hyaluronidase skal være klart og farveløst.</li><li>○ Humant normalt immunglobulin 10 % skal være klart og farveløst eller svagt gul.</li><li>○ Hvis nogen af væskerne er uklare eller indeholder partikler, må de ikke bruges.</li></ul></li><li>• <b>Låg:</b> Der er et lille beskyttelseslåg på enheden med de to hætteflasker. Brug ikke produktet, hvis låget ikke sidder på.</li></ul></li></ul>	
<p><b>2. Saml alle tingene:</b> Saml <i>alt det</i>, 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, slanger til pumpen, overførselsudstyr, sprøjter, gaze og tape), affaldsbeholder til skarpe og spidse genstande, pumpe, logbog over behandlingen og andet udstyr efter behov.</p>	
<p><b>3. Klargør en ren arbejdsflade.</b></p>	
<p><b>4. Vask hænder:</b> Vask dine hænder grundigt. Læg alle de indsamlede ting frem, og åbn dem i henhold til sundhedspersonalets instruktioner.</p>	
<p><b>5. Åbn HyQvia-enheden/-erne med de to hætteglas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fjern de lille 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.</li><li>• Forbered overførslen af den rekombinante humane hyaluronidasekomponent i HyQvia ved at aftørre propperne på hætteglassene med en spritserviet, hvis det er anvist, og lade dem lufttørre (i mindst 30 sekunder).</li></ul>	

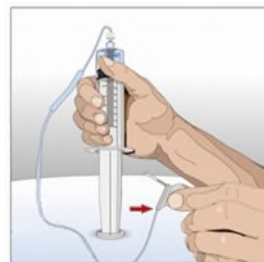
**6. Klargør hætteglasset med rekombinant humant hyaluronidase (HY):**

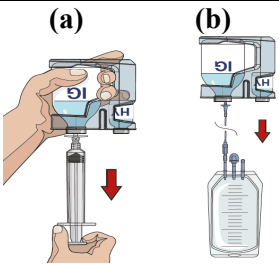
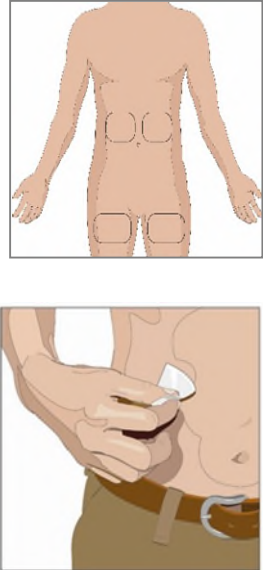
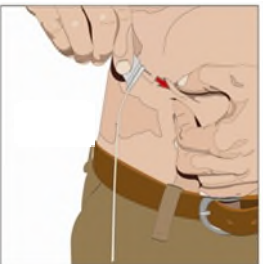
- Tag den mindste sterile sprøjte ud af pakningen, og sæt den på en stift uden ventilering eller en kanylen til udtrækning.
- Træk stemplet tilbage, og fyld den mindste sprøjte med luft svarende til mængden af rekombinant humant hyaluronidase i hætteglasset/hætteglassene HY.
- Fjern låget fra kanylen/overførselsudstyret uden ventilering.
- Indfør spidsen af kanylen/overførselsudstyret uden ventilering midt i hætteglassets prop, og tryk nedad i lige retning. Skub luften ind i hætteglasset.
- Vend bunden op på hætteglasset, mens kanylen/overførselsudstyret uden ventilering stadig sidder i hætteglasset. Sprøjtens 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.



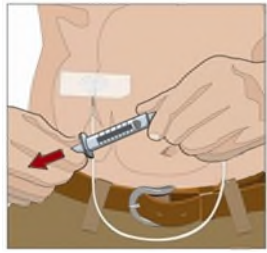
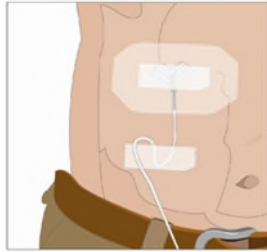
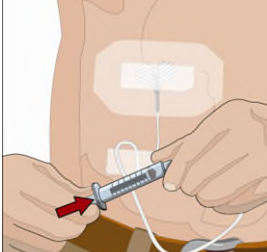

**7. Klargør kanylesættet med det rekombinante humane hyaluronidase (HY):**

- 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.
  - *Bemærk:* Sundhedspersonalet kan anbefale at bruge en Y-kobling (til flere indstikssteder) eller en anden kanylesæts sammensætning.



<p><b>8. Forbered hætteglasset med humant normalt immunglobulin 10 %:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbered overførslen af komponenten immunglobulin 10 % i HyQvia ved at aftørre propperne på hætteglassene med en spritserviet, hvis det er anvist, og lade dem lufttørre (i mindst 30 sekunder).</li> <li>• Komponentens humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia indgives enten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ved at samle indholdet fra hætteglassene enten i den største sprøjte <b>(a)</b> eller en infusionspose <b>(b)</b> i henhold til instruktionerne fra sundhedspersonalet, alt afhængigt af hvilken pumpe der bruges; eller</li> <li>○ direkte fra hætteglasset IG. Indfør stiften i pumpe-slangen med ventilering 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 indgivet.</li> </ul> </li> <li>• Hvis der er behov for mere end et hætteglas til en hel dosis, skal spyddet først indføres i de efterfølgende hætteglas, efter at det første hætteglas er helt indgivet.</li> </ul>	
<p><b>9. Gør pumpen klar:</b> Følg producentens anvisninger til klargøring af pumpen.</p>	
<p><b>10. Forbered infusionsstedet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vælg infusionssted(er) i enten den midterste eller øverste del af maven eller i låret. Se billedet af infusionsstedernes placering. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• Undgå områder med knogler, synlige blodkar, ar og eventuelle områder med betændelse eller infektion.</li> <li>• Skift mellem infusionsstederne ved hver gang at vælge den modsatte side af kroppen til den næste infusion.</li> <li>• Hvis sundhedspersonalet har instrueret dig i dette, skal du rense infusionsstedet (-stederne) med en spritserviet. Lad det tørre (i mindst 30 sekunder).</li> </ul>	
<p><b>11. Indfør kanylen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fjern kanylehætten. Tag et fast greb i huden og fold mindst 2 til 2,5 cm hud mellem to fingre.</li> <li>• 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.</li> <li>• Fastgør kanylen til stedet med steril tape.</li> <li>• Gentag dette trin, hvis du har to infusionssteder.</li> </ul>	<p>90-graders vinkel i forhold til huden</p> 



<p><b>12. Kontroller, at kanylen er placeret rigtigt, før du begynder på infusionen, hvis du har fået instruktion i dette af sundhedspersonalet.</b></p>	
<p><b>13. Fastgør kanylen til huden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fastgør kanylen(kanylerne) til stedet ved at sætte et sterilt klart plaster over kanylen.</li> <li>• Kontroller infusionsstedet (-stederne) af og til under hele infusionen for at se, om noget har flyttet sig eller lækker.</li> </ul>	
<p><b>14. Indgiv det rekombinante humane hyaluronidase først:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, og øg hastigheden efter, hvad du tåler.</li> <li>• 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 for hvert infusionssted og øge hastigheden efter, hvad du tåler.</li> </ul>	
<p><b>15. Indgiv humant normalt immunglobulin 10 %:</b> Efter at du har fået infusionen af hele indholdet af den mindste sprøjte (rekombinant humant hyaluronidase), fjerner du sprøjten fra kanylesættets holder.</p> <p>Sæt pumpe slangen eller den største sprøjte med humant normalt immunglobulin 10 % på kanylesættet.</p> <p>Klargør humant normalt immunglobulin 10 % med en pumpe med de hastigheder, som sundhedspersonalet har angivet, og start infusionen.</p>	
<p><b>16. Skyl pumpe slangerne, når infusionen er færdig, hvis du har fået instruktion i dette af sundhedspersonalet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis sundhedspersonalet har instrueret dig i det, skal du sætte en pose med saltvand på pumpens slange eller kanylesættet for at skubbe humant normalt immunglobulin 10 % op til kanylens vinger.</li> </ul>	
<p><b>17. Fjern kanylesættet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fjern kanylesættet ved at løsne plasteret i alle kanterne.</li> <li>• Træk kanylens vinger lige op og ud.</li> <li>• Tryk blidt et lille stykke gaze over indstiksstedet, og dæk det med et beskyttende plaster.</li> <li>• Smid kanylen (kanylerne) ud i affaldsbeholderen til skarpe og spidse genstande. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bortskaf affaldsbeholderen til skarpe og spidse genstande efter de instruktioner, der fulgte med affaldsbeholderen, eller kontakt sundhedspersonalet.</li> </ul> </li> </ul>	

<p><b>18. Registrer infusionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fjern den aftagelige etiket fra HyQvia-hætteglasset, hvor produktets batchnummer og udløbsdato er anført, og sæt etiketten ind i din registrerings-/logbog over behandlingen.</li> <li>• Skriv dato, tidspunkt, dosis, infusionssted(er) (som en hjælp til at skifte mellem stederne) og eventuelle reaktioner efter hver infusion.</li> <li>• Bortskaf alt ikke anvendt lægemiddel i hætteglasset samt engangsudstyr i henhold til sundhedspersonalets anbefalinger.</li> <li>• Følg op med lægen som anvist.</li> </ul>	
--	--

#### 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 sundhedspersonalet, 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):

Smerter på infusionsstedet, herunder let til moderat ubehag og ømhed. Disse reaktioner går normalt væk inden for nogle få dage.

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

Reaktioner på infusionsstedet: Disse omfatter rødme, hævelse, kløe, hårdhed og udslæt på infusionsstedet. Disse reaktioner går normalt væk inden for nogle få dage. Hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, muskel- eller ledsmerter, brystsmertter, feber, svaghedsfølelse eller utilpashed.

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

Kuldegysninger, migræne, forhøjet blodtryk, svimmelhed, oppustet mave, hududslæt/allergisk udslæt/rødme, kløe, smerter i bryst, arme og/eller ben, hævelse omkring kønsorganerne (som følge af, at hævelsen har spredt sig fra infusionsstedet), hævelse i ben, fødder og ankler, antistoffer i blodprøver.

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

Overfølsomhed, influenzalignende sygdom og utæthed ved infusionsstedet, betændelse i hjernehinden (aseptisk meningitis).

#### Bivirkninger, der ses med tilsvarende medicin

Følgende bivirkninger er blevet set ved infusion af medicin som humant normalt immunglobulin 10 %, der gives under huden (subkutant). Selvom disse bivirkninger indtil videre ikke er set med HyQvia, er det muligt, at man kan få dem ved brug af HyQvia:

Rysten, snurren i munden, hurtigt hjerteslag, allergiske reaktioner, rødme eller bleghed, kolde hænder eller fødder, stakåndethed, hævelse i ansigtet, overdreven sveden, muskelstivhed, ændringer i blodprøver til test af leverfunktion (forhøjet alaninaminotransferase).

Følgende sjældne bivirkninger er set hos patienter, der bruger medicin som humant normalt immunglobulin 10 %, der gives i en blodåre (intravenøst). Disse reaktioner er ikke set med HyQvia, men der er en lille mulighed for, at en person, der får HyQvia, kan få dem:

Blodpropper i blodkar (tromboemboliske reaktioner), der medfører hjerteanfald, slagtilfælde, blodprop i de dybe vener eller i de blodkar, der forsyner lungerne (lungeemboli), nyresygdom eller nyresvigt, destruktion af røde blodlegemer (hæmolyse).

#### **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 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester 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 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:

<b>Rekombinant humant hyaluronidase</b>	<b>Humant normalt immunglobulin 10 %</b>	
<b>Indhold (ml)</b>	<b>Protein (gram)</b>	<b>Indhold (ml)</b>
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  
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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
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 Ελλάς ΑΕ  
Τηλ.: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**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>.