

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HyQvia ist eine Dual-Flaschen-Einheit, die aus einer Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (Immunglobulin 10 % oder IG 10 %) und einer Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20) besteht.

Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)*

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen. 100 mg
(Reinheit von mindestens 98 % IgG)

Jede 25 ml Durchstechflasche enthält: 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede 100 ml Durchstechflasche enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede 200 ml Durchstechflasche enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede 300 ml Durchstechflasche enthält: 30 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 140 Mikrogramm/ml.

*Aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

Rekombinante humane Hyaluronidase ist ein gereinigtes, aus 447 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary [CHO]-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

- Natrium (als Chlorid und Phosphat).

Der Gesamt-Natriumgehalt der rekombinanten humanen Hyaluronidase beträgt 4,03 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (Infusion).

IG 10 % ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung. Die Lösung weist einen pH-Wert von 4,6–5,1 und eine Osmolalität von 240–300 mOsmol/kg auf.

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung. Die Lösung weist einen pH-Wert von 6,5–8,0 und eine Osmolalität von 290–350 mOsmol/kg auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) mit:

- Primärem Immundefektsyndrom mit unzureichender Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF, *proven specific antibody failure*)* oder einen Serum-IgG-Spiegel < 4 g/l aufweisen.

*PSAF = Fehlender Anstieg des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe um mindestens das 2-Fache.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionstherapie sollte von einem in der Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Dosis und Dosisregime hängen von der Indikation ab.
Dieses Arzneimittel sollte subkutan verabreicht werden.

Bei der Substitutionstherapie sollte die Dosierung je nach pharmakokinetischem und klinischem Ansprechen auf die Therapie individuell an jeden Patienten angepasst werden. Die vom Körpergewicht abhängige Dosis muss möglicherweise bei unter- oder übergewichtigen Patienten angepasst werden.

Die nachstehenden Dosierungsangaben können als Richtlinie herangezogen werden:

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen (wie unter Abschnitt 4.1 definiert)

Immunglobulintherapie-naive Patienten

Die für die Erreichung eines Talspiegels von 6 g/l erforderliche Dosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg Körpergewicht pro Monat. Das Dosierungsintervall zur Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichts („steady state“) liegt zwischen 2 und 4 Wochen.

Der Talspiegel sollte gemessen und im Hinblick auf die Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Um die Infektionsrate ggf. zu senken, kann eine Dosiserhöhung zur Anhebung des Talspiegels erforderlich sein (> 6 g/l).

Zu Beginn der Therapie empfiehlt es sich, die Infusionsintervalle schrittweise von einer einmal wöchentlichen Dosis auf eine Dosis alle 3 oder 4 Wochen zu verlängern. Je nach geplantem HyQvia

Behandlungsintervall sollte die kumulative Monatsdosis von IG 10 % auf wöchentliche bzw. 2- oder mehrwöchentliche Dosen aufgeteilt werden.

Mit intravenösem Immunglobulin vorbehandelte Patienten

Patienten, die direkt von intravenös verabreichtem Immunglobulin umgestellt werden oder bei denen auf eine frühere intravenöse Immunglobulindosis Bezug genommen werden kann, sollte das Arzneimittel in gleicher Dosierung und Häufigkeit verabreicht werden wie das zuvor intravenös verabreichte Immunglobulin. Bei Patienten mit einem bisherigen Dosierungsintervall von 3 Wochen kann das Intervall durch entsprechende Aufteilung der kumulativen Monatsdosis auf 4 Wochen verlängert werden.

Mit subkutanem Immunglobulin vorbehandelte Patienten

Bei Patienten, die derzeit mit subkutan verabreichtem Immunglobulin behandelt werden, entspricht die anfängliche HyQvia-Dosis dieser bisher subkutan verabreichten Dosis; allerdings kann diese Dosis auf ein Intervall von 3 oder 4 Wochen angepasst werden. Die erste HyQvia Infusion sollte eine Woche nach der letzten Gabe des zuvor verabreichten Immunglobulins erfolgen.

Sekundäre Immundefekte (wie unter Abschnitt 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz einer Infektion gemessen und beurteilt werden. Die Dosis sollte nach Bedarf angepasst werden, um optimalen Schutz gegen Infektionen zu bieten, bei Patienten mit persistierenden Infektionen kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Bleibt der Patient infektionsfrei, kann eine Senkung der Dosis erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung unterscheidet sich bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) nicht von der Dosierung bei Erwachsenen, da die Dosierung für jede Indikation in Abhängigkeit vom Körpergewicht vorgenommen wird und auf die klinischen Ergebnisse des oben erwähnten Zustands abgestimmt wird. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Hinweise zur Anwendung

- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die subkutane Anwendung geeignet; nicht intravenös verabreichen.
- Vor dem Gebrauch beide Komponenten von HyQvia visuell auf Verfärbungen und Partikel überprüfen.
- Gekühlte Produkte vor der Verwendung auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Dafür keine Heizgeräte, wie z. B. Mikrowelle, verwenden.
- Nicht schütteln.
- Dieses Arzneimittel besteht aus zwei Durchstechflaschen. Die beiden Komponenten dieses Arzneimittels nicht mischen.

Für jede Durchstechflasche IG 10 % wird die entsprechende Menge an rekombinanter humaner Hyaluronidase mitgeliefert (siehe nachstehende Tabelle). Es sollte jeweils der gesamte Flascheninhalt an rekombinanter humaner Hyaluronidase verabreicht werden, unabhängig davon, ob der Gesamthalt der IG 10 % Durchstechflasche verabreicht wird. Die beiden Komponenten des Arzneimittels sind nacheinander durch dieselbe Kanüle zu verabreichen, wobei zunächst die rekombinante humane Hyaluronidase und danach IG 10 % wie nachstehend beschrieben infundiert werden.

| HyQvia Verabreichungsregime | | |
|--|---|---------------------|
| Rekombinante humane Hyaluronidase | Normales Immunglobulin vom Menschen 10 % | |
| Volumen (ml) | Protein (Gramm) | Volumen (ml) |
| 1,25 | 2,5 | 25 |
| 2,5 | 5 | 50 |
| 5 | 10 | 100 |
| 10 | 20 | 200 |
| 15 | 30 | 300 |

Während oder nach der subkutanen Verabreichung von Immunglobulin-Produkten, einschließlich HyQvia, kann es zum Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle kommen. Eventuell sollten längere Nadeln und/oder mehrere Infusionsstellen verwendet werden. Jede Änderung der Nadelgröße muss vom behandelnden Arzt überwacht werden.

Wenn die subkutane Infusion von HyQvia im Rahmen der häuslichen Behandlung verabreicht wird, sollte die Therapie von einem in der Anleitung von Patienten in häuslicher Behandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Dabei wird der Patient in die Infusionstechniken, in den Gebrauch der Infusions- bzw. Spritzenpumpe, in das Führen des Behandlungstagebuchs, in die Erkennung möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen sowie in die in diesem Fall zu ergreifenden Maßnahmen eingewiesen.

HyQvia kann zur Verabreichung einer vollen therapeutischen Dosis an ein oder zwei Infusionsstellen bis zu alle vier Wochen verwendet werden. Passen Sie die Häufigkeit und Anzahl der Infusionsstellen unter Berücksichtigung von Volumen, Gesamtinfusionszeit und Verträglichkeit an, sodass der Patient dieselbe wöchentliche Äquivalentdosis erhält. Falls ein Patient eine Dosis vergessen hat, sollte diese Dosis so schnell wie möglich verabreicht und danach ggf. mit der geplanten Behandlung fortgefahren werden.

Die IG-10%-Komponente sollte mit einer Pumpe verabreicht werden. Die rHuPH20 kann manuell injiziert oder mit einer Pumpe verabreicht werden. Unter Umständen ist eine 24 Gauge große Nadel erforderlich, damit die Patienten das Arzneimittel mit Flussraten von 300 ml/h/Infusionsstelle verabreichen können. Kleinere Nadeln können jedoch benutzt werden, wenn langsamere Flussraten akzeptabel sind. Verwenden Sie für die Durchstechflasche mit 1,25 ml rekombinanter humaner Hyaluronidase zum Entnehmen des Inhalts eine 18-22 Gauge große Nadel, um ein Durchstoßen oder Kernbohren des Gummistopfens zu vermeiden. Für alle anderen Durchstechflaschengrößen kann eine Nadel oder eine nadellose Vorrichtung zum Entnehmen des Inhalts verwendet werden.

Die empfohlenen Infusionsstellen für das Arzneimittel sind der mittlere bis obere Bauchbereich und die Oberschenkel. Sollten zwei Infusionsstellen verwendet werden, sollten diese so gewählt werden, dass sie sich an jeweils kontralateralen Körperstellen befinden. Körperstellen über Knochenvorsprüngen und vernarbte Bereiche sollten vermieden werden. Das Arzneimittel sollte nicht direkt oder in räumlicher Nähe einer infizierten Körperstelle oder einer Körperstelle mit akuter Entzündung infundiert werden, weil sonst die Gefahr besteht, dass sich die lokalisierte Infektion ausbreitet.

Die rekombinante humane Hyaluronidase sollte bei konstanter Infusionsrate verabreicht werden. Die Infusionsrate von IG 10 % sollte nicht über die empfohlenen Raten hinaus erhöht werden, insbesondere wenn der Patient die HyQvia-Therapie gerade erst begonnen hat.

Zunächst wird die gesamte Dosis der rekombinanten humanen Hyaluronidase mit einer Geschwindigkeit von 1 bis 2 ml/min pro Infusionsstelle oder je nach Verträglichkeit infundiert. Beginnen Sie innerhalb von 10 Minuten nach Beendigung der Infusion der rekombinanten humanen Hyaluronidase mit der Infusion der vollen Dosis von IG 10 % je Infusionsstelle mit demselben subkutanen Nadelset.

Für IG 10 % werden folgende Infusionsraten pro Infusionsstelle empfohlen:

| Intervall/Minuten | Patienten < 40 kg | | Patienten ≥ 40 kg | |
|--------------------|---|---|---|---|
| | Erste zwei Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) | Nachfolgende 2-3 Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) | Erste zwei Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) | Nachfolgende 2-3 Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) |
| 10 Minuten | 5 | 10 | 10 | 10 |
| 10 Minuten | 10 | 20 | 30 | 30 |
| 10 Minuten | 20 | 40 | 60 | 120 |
| 10 Minuten | 40 | 80 | 120 | 240 |
| Restliche Infusion | 80 | 160 | 240 | 300 |

Wenn der Patient die anfänglichen Infusionen bei voller Dosis und maximaler Infusionsrate je Infusionsstelle gut verträgt, kann eine Erhöhung der Infusionsrate für nachfolgende Infusionen nach Ermessen des Arztes und des Patienten erwogen werden.

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

HyQvia darf auf keinen Fall intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (IgG) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere in sehr seltenen Fällen eines IgA-Mangels mit gleichzeitigem Vorliegen von Anti-IgA-Antikörpern.

Bekannte systemische Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase oder rekombinante humane Hyaluronidase.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Bei versehentlicher intravenöser Verabreichung von HyQvia können Patienten einen Schock erleiden.

Die empfohlenen Infusionsraten, die in Abschnitt 4.2 zusammengefasst sind, sollten eingehalten werden. Patienten müssen während der gesamten Infusionsdauer engmaschig überwacht werden; dies gilt insbesondere zu Therapiebeginn.

Bestimmte Nebenwirkungen können bei Patienten, die erstmals mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt werden, bzw. in seltenen Fällen auch bei Umstellung zwischen normalen Immunglobulinpräparaten vom Menschen oder nach einem längeren Abstand seit der vorherigen Infusion häufiger auftreten.

Mögliche Komplikationen lassen sich häufig vermeiden, wenn

- das Produkt bei der ersten Infusion langsam verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).
- sichergestellt wird, dass der Patient während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome überwacht wird. Insbesondere Patienten, die normales

Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, die von einem anderen Produkt umgestellt werden oder bei denen seit der letzten Infusion eine lange Behandlungspause vorliegt, sollten während der ersten Infusion sowie eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Anzeichen von Nebenwirkungen erkennen zu können.

Alle anderen Patienten sind nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten lang zu überwachen.

- Im Falle einer häuslichen Behandlung sollte eine Betreuungsperson anwesend sein, die in der Lage ist, Nebenwirkungen zu behandeln oder bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen fachliche Hilfe anzufordern. Patienten, die sich selbst zuhause behandeln, und/oder deren Pflegepersonen sollten aufgeklärt werden, die Frühzeichen von Übersensibilitätsreaktionen zu erkennen.

Im Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab. Im Falle eines Schocks muss die Infusion sofort abgebrochen werden und eine Schocktherapie muss eingeleitet werden.

Chronische Hautveränderungen wurden in klinischen Studien nicht beobachtet. Patienten sollten daran erinnert werden, jede chronische Entzündung, Knotenbildung oder länger als ein paar Tage fortdauernde Entzündung an der Infusionsstelle zu melden.

Überempfindlichkeit gegen IG 10 %

Wirkliche Übersensibilitätsreaktionen sind selten. Sie können insbesondere bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, die mit besonderer Vorsicht behandelt werden müssen. Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, bei denen die Behandlung mit subkutanen IgG-Produkten die einzige Wahl ist, sollten bei der Behandlung mit HyQvia engmaschig ärztlich überwacht werden.

In seltenen Fällen kann die Gabe von normalem Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion hervorrufen. Dies kann auch bei Patienten auftreten, die die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen bisher gut vertragen haben.

- Bei Patienten mit einem hohen Risiko für allergische Reaktionen sollte das Arzneimittel nur verabreicht werden, wenn entsprechende Möglichkeiten für die supportive Behandlung lebensbedrohlicher Reaktionen zur Verfügung stehen.
- Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Anaphylaxie bzw. Überempfindlichkeit (Nesselausschlag, Juckreiz, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung und Hypotonie) zu erkennen.
- Je nach Schweregrad der auftretenden Reaktion bzw. je nach medizinischer Praxis könnten sich bestimmte Reaktionen durch entsprechende Prämedikation vermeiden lassen.
- Sind anaphylaktische Reaktionen oder schwere Überempfindlichkeit gegen humanes Immunglobulin bekannt, ist dies in der Patientenakte zu vermerken.

Überempfindlichkeit gegen rekombinante humane Hyaluronidase

Bei jeglichem Verdacht auf allergische oder anaphylaktoide Reaktionen nach Verabreichung der rekombinanten humanen Hyaluronidase ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine entsprechende medizinische Behandlung einzuleiten.

Immunogenität von rekombinanter humaner Hyaluronidase

In klinischen Studien wurde die Bildung von nicht-neutralisierenden Antikörpern gegen rekombinante humane Hyaluronidase bei Patienten, die HyQvia erhielten, berichtet. Es besteht die Möglichkeit, dass solche Antikörper mit endogenem PH20, was in Hoden, Nebenhoden und Sperma männlicher Erwachsener vorhanden ist, kreuzreagieren können. Es ist nicht bekannt, ob diese Antikörper eine klinische Bedeutung bei Menschen haben.

Thromboembolie

Arterielle und venöse thrombotische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen, können im Zusammenhang mit der Verwendung von Immunglobulinen auftreten. Patienten sollten vor der Anwendung von Immunglobulinen hinreichend hydriert sein. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (z. B. fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus mit Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Anamnese, erworbene oder angeborene thrombophile Erkrankungen, längere Immobilisierung, schwere Hypovolämie, Erkrankungen mit erhöhter Viskosität des Blutes). Patienten mit einem Risiko für Hyperviskosität sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose hin überwacht und die Blutviskosität sollte bestimmt werden. Thrombosen können auch auftreten, wenn keine bekannten Risikofaktoren vorliegen.

Die Patienten sollten über erste Symptome von thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Gliedmaße, fokale-neurologische Störungen und Brustschmerzen, aufgeklärt und angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.

Hämolytische Anämie

Immunglobulinpräparate enthalten Antikörper gegen Blutgruppen (z. B. A, B, D), die als Hämolytine wirken können. Diese Antikörper binden an die Epitope der Erythrozyten (was als positiver direkter Antiglobulin-Test [DAT, (Coombs-Test)]) erkannt wird und in seltenen Fällen zu Hämolyse führen kann. Patienten, die mit Immunglobulinpräparaten behandelt werden, sind auf klinische Anzeichen einer Hämolyse hin zu überwachen.

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten, die mit intravenösem Immunglobulin behandelt wurden, wurden schwere renale Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Produkten, die Saccharose enthalten (HyQvia enthält keine Saccharose).

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

Zur intravenösen und subkutanen Immunglobulinbehandlung liegen Berichte über das Auftreten von aseptischem meningitischem Syndrom (AMS) vor. Die Symptome beginnen normalerweise innerhalb von Stunden bis zu 2 Tagen nach der Immunglobulinbehandlung. Die Patienten sollten über die anfänglichen Symptome, beispielsweise schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber, übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen, informiert werden. Nach Absetzen des Immunglobulins kann das AMS innerhalb einiger Tage ohne Folgewirkungen abklingen. Liquoruntersuchungen sind vielfach positiv, mit Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, vorwiegend aus der Serie der Granulozyten, und erhöhtem Proteinspiegel von bis zu mehreren hundert mg/dl.

Es gibt Hinweise darauf, dass AMS bei hochdosierter (2 g/kg) intravenöser Immunglobulintherapie häufiger auftritt. Aus Daten, die in Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung gewonnen wurden, ist kein klarer Zusammenhang zwischen AMS und höheren Dosen ersichtlich. Ein vermehrtes Auftreten von AMS wurde bei Frauen beobachtet.

Wichtige Angaben zu einigen in HyQvia enthaltenen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält keinen Zucker.

Interferenzen bei serologischen Untersuchungen

Der nach Infusion von Immunglobulinen auftretende vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten kann bei serologischen Untersuchungen zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Oberflächenantigene auf den Erythrozyten (etwa A, B oder D) kann bei einigen serologischen Tests auf Erythrozyten-Antikörper, z. B. beim direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test), zu Interferenzen führen.

Die Verabreichung von Immunglobulinprodukten kann zu falsch positiven Testergebnissen bei Untersuchungen führen, bei denen das Vorliegen von Beta-D-Glucanen zur Diagnose von Pilzinfektionen festgestellt werden soll. Dies kann Wochen nach der Infusion des Produkts andauern.

Übertragbare Erreger

Normales Immunglobulin vom Menschen und humanes Serumalbumin (in der rekombinanten humanen Hyaluronidase enthaltener Stabilisator) werden aus menschlichem Plasma hergestellt. Zu den Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellt werden, gehören die selektive Auswahl der Spender, das Screening von Einzelspenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Schritte zur Inaktivierung bzw. Abtrennung von Viren im Herstellungsverfahren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Oben erwähnte Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie gegen nicht umhüllte Viren wie das Hepatitis-A-Virus (HAV) und das Parvovirus B19.

Umfangreiche klinische Erfahrungen weisen auf eine Hepatitis A-Virus- bzw. eine Parvovirus B19-übertragungsfreie Anwendung von Immunglobulinen hin. Auch wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Natriumgehalt

Die IG-10%-Komponente ist nahezu „natriumfrei“. Die rekombinante humane Hyaluronidase enthält die folgende Menge (mg) Natrium pro Durchstechflasche:

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

Dies entspricht 0,25 bis 3 % der von der WHO empfohlenen Tageshöchstdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe mit abgeschwächten Lebendviren

Die Immunglobulingabe kann die Wirksamkeit von Impfstoffen mit abgeschwächten Lebendviren (etwa von Impfstoffen gegen Masern, Röteln, Mumps oder Windpocken) für einen Zeitraum von 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Zwischen der Verabreichung dieses Arzneimittels und der nachfolgenden Impfung mit einem Impfstoff mit abgeschwächten Lebendviren sollten 3 Monate liegen. Im Fall der Masernimpfung kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr lang bestehen. Bei Patienten, die sich einer Masernimpfung unterzogen haben, sollte daher der Antikörperstatus überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Wechselwirkungen gelten für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Prüfungen untersucht; deshalb sollte HyQvia schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Neun Frauen, die schon einmal mit HyQvia behandelt worden waren, wurden nach der Zulassung in ein prospektives, unkontrolliertes, multizentrisches Schwangerschaftsregister aufgenommen (Studie 161301). Von den 8 Schwangerschaften mit bekanntem Ergebnis gab es 8 Lebendgeburten mit normalen APGAR-Werten. Es gab keine besonderen Komplikationen bei den Wehen oder der Entbindung. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit HyQvia gemeldet. Vier Mütter wurden auf bindende oder neutralisierende Anti-rHuPH20-Antikörper getestet. Es wurden keine Antikörper festgestellt.

Es wurde gezeigt, dass Immunglobulin-Produkte die Plazenta passieren, mit zunehmendem Maß während des dritten Trimesters. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder auf Feten und Neugeborene zu erwarten sind.

Studien zur Entwicklung und reproduktiven Toxizität wurden für rekombinante humane Hyaluronidase bei Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Nebenwirkungen für Schwangerschaft und Entwicklung des Fötus wurden mit Anti-rHuPH20-Antikörpern nicht festgestellt. In diesen Studien wurden mütterliche Antikörper gegen die rekombinante humane Hyaluronidase auf den Nachwuchs im Uterus übertragen. Die Auswirkungen der Antikörper gegen die rekombinante humane Hyaluronidase in HyQvia auf die Entwicklung menschlicher Embryonen oder Feten sind gegenwärtig nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können dazu beitragen, das Neugeborene gegen Pathogene zu schützen, die über die Schleimhaut eindringen. Ein Säugling im Schwangerschaftsregister (Studie 161301) wurde gestillt. Kein unerwünschtes Ereignis wurde mit einer vorhergehenden oder der aktuellen Behandlung mit HyQvia in Zusammenhang gebracht.

Fertilität

Es liegen derzeit keine klinischen Sicherheitsdaten zur Fertilität für HyQvia vor.

Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass bei Anwendung von IG 10 % keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten sind.

Tierexperimentelle Studien mit Dosen, wie sie zur erleichterten Verabreichung von IG 10 % verwendet werden, haben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen von rekombinanter humaner Hyaluronidase im Sinne des Reproduktionspotentials gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

HyQvia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss, wie z. B. Schwindelgefühl, auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von HyQvia waren lokale Reaktionen. Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Müdigkeit und Fieber. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

Normales Immunglobulin vom Menschen

Es können gelegentlich Nebenwirkungen, wie etwa Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, verminderter Blutdruck sowie mäßig starke lumbale Rückenschmerzen, auftreten.

In seltenen Fällen kann es unter normalem Immunglobulin vom Menschen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen zu anaphylaktischem Schock kommen. Dies ist auch dann möglich, wenn der Patient bei früherer Anwendung des Arzneimittels keine Anzeichen einer Überempfindlichkeit entwickelt hat.

Lokale Reaktionen an den Infusionsstellen, wie Schwellung, Wundgefühl, Rötung, Induration, lokale Wärme, Juckreiz, Bluterguss und Ausschlag, können häufig auftreten.

Unter normalem Immunglobulin vom Menschen sind Fälle von vorübergehender aseptischer Meningitis, vorübergehenden hämolytischen Reaktionen, einem Anstieg des Kreatinin-Serumspiegels und/oder akutem Nierenversagen beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen sind unter intravenös oder subkutan verabreichten Immunglobulinpräparaten thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen aufgetreten.

Rekombinante humane Hyaluronidase

Die häufigsten Nebenwirkungen, die seit der Zulassung ähnlicher subkutaner Formulierungen der rekombinanten humanen Hyaluronidase zur Unterstützung der Verteilung und Resorption von subkutan verabreichten Flüssigkeiten oder Arzneimitteln berichtet wurden, waren leichte Reaktionen an der Infusionsstelle wie Erytheme oder Schmerzen. Ödeme wurden in den meisten Fällen in Zusammenhang mit der subkutanen Verabreichung großer Flüssigkeitsmengen beobachtet.

Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase

Bei insgesamt 13 von 83 Probanden, die an der pivotalen Studie teilnahmen, kam es zumindest einmal im Verlauf der Studie zur Entwicklung von Antikörpern, die an die rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20) binden konnten. Diese Antikörper hatten jedoch keine die rekombinante humane Hyaluronidase neutralisierende Wirkung. Es konnte kein zeitlicher Zusammenhang zwischen

Nebenwirkungen und dem Bestehen von Anti-rHuPH20-Antikörpern nachgewiesen werden. Es kam zu keinem Anstieg bei der Inzidenz oder Schwere von Nebenwirkungen bei Patienten, die Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase entwickelten.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von HyQvia wurde in 4 klinischen Studien (160602, 160603, 160902 und 161101) bei 124 individuellen Patienten mit primären Immundefekten untersucht, die insgesamt 3 202 Infusionen erhielten.

In nachstehender Tabelle werden die Systemorganklassen gemäß MedDRA (Systemorganklasse und Ebene der bevorzugten Bezeichnungen) verwendet.

Die Häufigkeiten pro Infusion wurden gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Häufigkeit der Nebenwirkungen von HyQvia | | | | |
|--|---|--|--|---------------|
| <u>MedDRA-Systemorganklasse</u> | <u>Sehr häufig</u> | <u>Häufig</u> | <u>Gelegentlich</u> | <u>Selten</u> |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Ober- und Unterbauch sowie Druckschmerz), Diarrhoe | aufgetriebener Bauch | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Lokale Reaktionen (gesamt) ^a : Schmerzen an der Infusionsstelle (einschließlich Unbehagen, Druckschmerz, Leistenschmerzen) | Lokale Reaktionen (gesamt): Erythem an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle (einschließlich lokale Schwellung und Ödem), Juckreiz an der Infusionsstelle (einschließlich vulvovaginaler Pruritus) Fieber, Schwächezustände (einschließlich Asthenie, Ermüdung, Lethargie, Unwohlsein) | Lokale Reaktionen (gesamt): Verfärbung an der Infusionsstelle, blauer Fleck an der Infusionsstelle (einschließlich Hämatom, Blutung), Raumforderung an der Infusionsstelle (einschließlich Knötchen), Wärme an der Infusionsstelle, Induration an der Infusionsstelle, Gravitationsödem/Schwellung der Genitalien ^b (einschließlich Ödem im Genitalbereich, Skrotumschwellung und vulvovaginale Schwellung) Ödem (einschließlich peripheres Ödem, Schwellung), Schüttelfrost, Hyperhidrose | Brennen |

| Häufigkeit der Nebenwirkungen von HyQvia | | | | |
|---|--------------------|--|---|-----------------|
| MedDRA-Systemorganklasse | <u>Sehr häufig</u> | <u>Häufig</u> | <u>Gelegentlich</u> | <u>Selten</u> |
| Untersuchungen | | | Direkter Coombs-Test positiv | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | | Myalgie, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen | Migräne, Schwindelgefühl | Parästhesie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | Erythem, Ausschlag (einschließlich erythematöser, papulöser, makulo-papulöser), Pruritus, Urtikaria | |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie, Blutdruck erhöht | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | Hämosiderinurie |

^a Die folgenden Nebenwirkungen sind nicht aufgeführt, werden aber bei der Häufigkeit lokaler Reaktionen auch berechnet: Hitzegefühl, Parästhesie an der Infusionsstelle.

^b Gravitationsödem/Schwellung im Genitalbereich wurde nach der Verabreichung im unteren Bauchbereich beobachtet.

Zusätzlich zu den in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen nach der Markteinführung berichtet (die Häufigkeit dieser Reaktionen ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Meningitis aseptisch

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Grippeähnliche Erkrankung, Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei der subkutanen Verabreichung von Immunglobulin-Produkten berichtet:

Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Tremor, Tachykardie, Hypotonie, Hitzegefühl, Blässe, peripheres Kältegefühl, Dyspnoe, orale Parästhesie, schwellendes Gesicht, allergische Dermatitis, muskuloskeletale Steifigkeit, Urtikaria an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, erhöhte Alanin-Aminotransferase.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu den im Rahmen der klinischen pivotalen Studie beobachteten lokalen Reaktionen gehörten leichte Schwellungen an der Infusionsstelle, die infolge der großen Flüssigkeitsmenge (bei den meisten Infusionen) auftraten, aber nur dann als Nebenwirkungen eingestuft wurden, wenn sie Beschwerden verursachten. Lokale Reaktionen waren nur in zwei Fällen schwer. Bei einem dieser Fälle handelte es sich um Schmerz an der Infusionsstelle, beim zweiten um Schwellung an der Infusionsstelle. In zwei Fällen kam es zu vorübergehendem Genitalödem infolge Diffusion des Arzneimittels von der Infusionsstelle in den Abdominalraum; in einem dieser Fälle war das Ödem von schwerer Intensität. Zu Hautveränderungen, die im Verlauf der Studie nicht wieder abgeklungen wären, kam es nicht.

Kinder und Jugendliche

In der pivotalen Studie 160603 hatten 2 der 24 pädiatrischen Patienten Gesamt-rHuPH20-Antikörperspiegel von 1:160 oder mehr. Keiner hatte neutralisierende Antikörper.

In einer prospektiven, multizentrischen Phase-4-Studie in Europa wurden 42 pädiatrische Teilnehmer (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) untersucht, die zuvor eine Immunglobulintherapie erhalten hatten (Studie 161504). Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Bei keinem Teilnehmer wurde der Nachweis (Titer ≥ 160) bindender rHuPH20-Antikörper erbracht. HyQvia erwies sich bei pädiatrischen Teilnehmern (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) mit PIDD als sicher und verträglich.

Die Ergebnisse der klinischen Studien wiesen auf ähnliche Sicherheitsprofile bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen, einschließlich der Art, Häufigkeit, Schwere und Reversibilität von Nebenwirkungen, hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Folgen einer Überdosierung liegen keine Informationen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (normales Immunglobulin vom Menschen): Immunsera und Immunglobuline: Normale Immunglobuline vom Menschen, ATC-Code: J06BA01

Wirkmechanismus

Die IG-10%-Komponente ist für die therapeutische Wirkung des Arzneimittels verantwortlich. Die rekombinante humane Hyaluronidase unterstützt die Verteilung und Resorption des IG 10 %.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an opsonisierenden und neutralisierenden Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält IgG-Antikörper, die auch in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird in der Regel aus gepooltem humanem Plasma von nicht weniger als 1 000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht in etwa der von nativem humanem Plasma. Die Gabe angemessener Dosen von normalem Immunglobulin vom Menschen kann zu einer Normalisierung pathologisch verminderter IgG-Spiegel führen.

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine lösliche, rekombinante Form der humanen Hyaluronidase, die durch zeitweise Depolymerisation von Hyaluronan die Permeabilität des subkutanen Gewebes erhöht. Hyaluronan ist ein Polysaccharid, das in der interzellulären Matrix des Bindegewebes vorliegt. Es wird durch die natürlich vorhandene Enzym-Hyaluronidase depolymerisiert. Im Gegensatz zur stabilen Struktur der interstitiellen Matrix wird Hyaluronan schnell abgebaut; die Halbwertszeit beträgt etwa einen halben Tag. Die rekombinante humane Hyaluronidase von HyQvia wirkt lokal. Die Auswirkungen der Hyaluronidase sind umkehrbar, und die Permeabilität des subkutanen Gewebes wird innerhalb von 24 bis 48 Stunden wiederhergestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia wurde in einer Phase 3-Studie (160603) an 83 Patienten mit primären Immundefekten untersucht. Die Patienten wurden (nach einer kurzen Titrationsphase) in Behandlungsintervallen von 3 oder 4 Wochen über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten mit HyQvia behandelt. Die HyQvia Dosis entsprach der zuvor verabreichten Dosis an intravenösem IG 10 % (320 bis 1 000 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen) und wurde individuell angepasst, um über den gesamten Verlauf der Studie angemessene IgG-Spiegel zu gewährleisten.

In dieser Studie lag die jährliche Rate validierter, akuter, schwerer bakterieller Infektionen unter HyQvia bei 0,025 (obere Grenze des einseitigen 99 %-Konfidenzintervalls: 0,046). Insgesamt war die Infektionsrate unter HyQvia niedriger als während der vorangegangenen 3 Monate intravenöser IG 10 %-Gabe: Die Punktschätzung der annualisierten Rate aller Infektionen lag bei 2,97 (95 %-Konfidenzintervall: 2,51 bis 3,47) unter HyQvia und bei 4,51 (95 %-Konfidenzintervall: 3,50 bis 5,69) unter intravenöser IG 10 %-Infusion.

Fast alle Patienten erreichten unter HyQvia das bereits zuvor unter intravenöser IG 10 %-Gabe bestehende Dosierungsintervall. 78/83 Patienten (94 %) erreichten das bereits zuvor angewendete Dosierungsintervall von 3 oder 4 Wochen, bei einem Patienten verkürzte sich das Dosierungsintervall von 4 auf 3 Wochen, bei einem von 4 auf 2 Wochen und bei einem von 3 auf 2 Wochen (2 Patienten schieden während der Titrationsphase aus der Studie aus).

Die mediane Anzahl an Infusionsstellen pro Monat lag unter HyQvia bei 1,09 und war damit etwas niedriger als die mediane Anzahl der Infusionsstellen unter intravenösem IG 10 % (1,34) in dieser Studie und bedeutend niedriger als die mediane Anzahl der Infusionsstellen in einer Studie mit subkutan verabreichtem IG 10 % (21,43).

66 Patienten, die bis zum Ende an der Phase-III-Zulassungsstudie teilgenommen hatten, nahmen an einer Anschlussstudie (160902) zur Einschätzung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von HyQvia bei primären Immundefekten teil. Die gesamte kombinierte Exposition der Patienten mit primären Immundefekten in beiden Studien betrug 187,69 Patientenjahren; die längste Exposition bei Erwachsenen betrug 3,8 Jahre und 3,3 Jahre bei Kindern und Jugendlichen.

Kinder und Jugendliche

In den pivotalen Studien wurde HyQvia an 24 Kindern (13 im Alter zwischen 4 und < 12 Jahren und 11 im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren) untersucht, die bis zu 3,3 Jahre mit einer Gesamtsicherheitserfahrung entsprechend 48,66 Patientenjahren lang behandelt wurden (wie in Abschnitt Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beschrieben). Hinsichtlich der Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia konnten zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

HyQvia wurde in einer nicht kontrollierten multizentrischen Phase-4-Studie bei 42 pädiatrischen Teilnehmern (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) untersucht, die zuvor eine Immunglobulintherapie erhalten hatten. Bei pädiatrischen Teilnehmern mit PIDD wurden nach einer Behandlung mit HyQvia keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HyQvia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung primärer Immundefekte als Modell für die Substitutionstherapie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der maximale IgG-Serumspiegel beim Patienten wird etwa 3 bis 5 Tage nach der subkutanen Verabreichung von HyQvia erreicht.

Den Ergebnissen der klinischen Studien mit HyQvia zufolge können IgG-Talspiegel im Serum durch Monatsdosen von 320 bis 1 000 mg/kg, die in Intervallen von 3 oder 4 Wochen verabreicht werden, aufrecht erhalten werden.

Die Pharmakokinetik von HyQvia wurde in einer klinischen Studie mit Patienten mit primären Immundefekten im Alter ab 12 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik von HyQvia im Vergleich zu dem in derselben Studie intravenös verabreichten IG 10 % sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

| Pharmakokinetische Parameter von HyQvia im Vergleich zu intravenös verabreichtem IG 10 % | | |
|---|---|--|
| Parameter | HyQvia Median (95 %-Konfidenzintervall) N=60 | IVIG 10 % Median (95 %-Konfidenzintervall) N=68 |
| C_{max} [g/l] | 15,5 (14,5; 17,1) | 21,9 (20,7; 23,9) |
| C_{min} [g/l] | 10,4 (9,4; 11,2) | 10,1 (9,5; 10,9) |
| AUC pro Woche [g*Tag/l] | 90,52 (83,8; 98,4) | 93,9 (89,1; 102,1) |
| T_{max} [in Tagen] | 5,0 (3,3; 5,1) | 0,1 (0,1; 0,1) |
| Scheinbare Clearance bzw. Clearance [ml/kg/Tag] | 1,6 (1,4; 1,79) | 1,4 (1,2; 1,4) |
| Terminale Halbwertszeit [in Tagen] | 45,3 (41,0; 60,2) | 35,7 (32,4; 40,4) |

Kinder und Jugendliche

In Bezug auf die IgG-Talspiegel im Plasma konnten in der klinischen Studie mit HyQvia zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten keine Unterschiede festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind physiologische Körperbestandteile.

Die Sicherheit von IG 10% wurde in verschiedenen nicht-klinischen Studien gezeigt. Basierend auf den konventionellen nicht-klinischen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität sind aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen heterologe Proteine und der daraus entstehenden Interferenzen nicht praktikabel.

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Einschätzung des kanzerogenen oder mutagenen Potentials von rekombinanter humaner Hyaluronidase wurden nicht durchgeführt. Bei Mäusen, Kaninchen und Cynomolgus-Affen, die Antikörpern ausgesetzt waren, die rekombinante humane Hyaluronidase und Spezies-spezifische Hyaluronidase binden, wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Meerschweinchen, bei denen die Bildung von Antikörpern gegen Hyaluronidase durch Immunisierung induziert wurde, kam es zu reversibler Infertilität. Anti-Hyaluronidase-Antikörper führten nach der Immunisierung von Mäusen, Kaninchen, Schafen oder Cynomolgus-Affen allerdings zu keiner Beeinflussung der Reproduktion. Die Auswirkungen von Antikörpern, die rekombinante humane Hyaluronidase binden, auf die menschliche Fertilität sind unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)

Glycin

Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumchlorid

Natriumphosphat, dibasisch

Humanalbumin

Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat (EDTA)

Calciumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

Salzsäure (zur pH-Anpassung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Flaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)

25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml oder 300 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Bromobutylgummi).

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20)

1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml, 10 ml oder 15 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutylgummi).

Packungsgröße:

1 Durchstechflasche mit IG 10 % und 1 Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase in einer Dual-Flaschen-Einheit.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt sollte vor der Verwendung auf Zimmertemperatur erwärmt werden. Dafür keine Heizgeräte, wie z. B. Mikrowelle, verwenden.

IG 10 % ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung. Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung.

Die Durchstechflaschen sollten vor dem Gebrauch visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Nicht schütteln.

Die beiden Komponenten von HyQvia vor der Verabreichung nicht mischen.

Zur Entnahme der rekombinanten humanen Hyaluronidase aus der Durchstechflasche keine belüfteten Systeme verwenden.

Die Vorbereitung und Verabreichung von HyQvia hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Sollten jeweils mehr als eine Durchstechflasche des Arzneimittels, IG 10 % oder rekombinante humane Hyaluronidase benötigt werden, um die für die Infusion erforderliche Dosis zu erreichen, sollten die IG 10 % und/oder die rekombinante humane Hyaluronidase vor der Verabreichung getrennt voneinander in geeigneten Lösungsbehältern vorbereitet werden. Der Inhalt nicht zur Gänze aufgebrauchter Durchstechflaschen ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16 Mai 2013
Datum der Verlängerung der Zulassung: 08. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der(die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung (sofern zutreffend) oder Verwendung von HyQvia in jedem Mitgliedstaat muss der MAH Inhalt und Format des Programms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, die richtige Reihenfolge der Verabreichung von HyQvia und seinen sonstigen Bestandteilen sicherzustellen, um das Risiko von Verabreichungsfehlern bei Patienten, welche das Arzneimittel im Rahmen der Selbstverabreichung zu Hause anwenden, zu verringern.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem HyQvia in den Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten, bei denen erwartet wird, dass sie HyQvia anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. mit diesem versorgt werden:

- **Schulungsmaterial für Ärzte**
- **Informationspaket für Patienten**

Schulungsmaterial für Ärzte:

- Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Leitfaden für medizinische Fachkräfte

Leitfaden für medizinische Fachkräfte:

- Informationen zu HyQvia, einschließlich der zugelassenen Indikation gemäß der Fachinformation
- Detaillierte Beschreibung des Verabreichungsverfahrens für die Infusion von HyQvia mit einer Spritzenpumpe und einer peristaltischen Infusionspumpe mit Beratungspunkten, die bei jedem Verfahrensschritt mit dem Patienten besprochen werden müssen
 - Korrekte Vorbereitung und Verabreichung von HyQvia (d. h. Infusion des Inhalts der Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase [HY] vor dem Inhalt der Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % [IG])
 - Einhaltung der aseptischen Technik
 - Identifizierung früher Anzeichen und Symptome potenzieller Nebenwirkungen (z. B. lokale Reaktionen an der Infusionsstelle, allergische Überempfindlichkeitsreaktionen) und Maßnahmen, die beim Auftreten von Reaktionen zu ergreifen sind, einschließlich der Frage, wann das medizinische Fachpersonal zu benachrichtigen ist
- Die Patienten und/oder ihre Betreuer werden aufgefordert, dem schulenden medizinischen Fachpersonal vorzuführen, dass sie zur erfolgreichen Verabreichung von HyQvia fähig sind. Die korrekte Technik sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
- Wichtigkeit des Meldens von Nebenwirkungen wie infusionsbedingten Reaktionen und allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen

Informationspaket für Patienten:

- Packungsbeilage

- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Patiententagebuch

- **Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen:**
 - Detaillierte, schrittweise Beschreibung der korrekten Vorbereitung und Verabreichungstechnik für die Infusion von HyQvia
 - Detaillierte Beschreibung der Selbstverabreichung, d. h. der Infusion von HyQvia mit einer Spritzenpumpe oder einer peristaltischen Infusionspumpe
 - Beschreibung der potenziellen Risiken, die mit der Anwendung von HyQvia verbunden sind, d. h.: lokale Reaktionen an der Infusionsstelle und allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (Anzeichen und Symptome)
 - Empfehlungen für den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit HyQvia sowie Hinweise darauf, wann das medizinische Fachpersonal zu benachrichtigen ist
 - Wichtigkeit des Meldens von Nebenwirkungen und Anweisungen zur Vorgehensweise bei der Meldung
 - Website bietet anklickbare Animationen, welche den Patienten durch die Verabreichungssequenz führen.

- **Patiententagebuch:**
 - Ein Infusionsprotokoll wird zur Verfügung gestellt, um die Uhrzeit, das Datum, die Dosis, die Infusionsstelle und alle Reaktionen des Patienten zu dokumentieren
 - Das Infusionsprotokoll enthält auch eine Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen, die erforderlich sind, um mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von HyQvia zu minimieren
 - Das Infusionsprotokoll hilft bei der regelmäßigen Überwachung des Gesundheitszustands des Patienten und erleichtert Gespräche mit den medizinischen Fachkräften

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G UND 30 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung
Normales Immunglobulin vom Menschen

2. WIRKSTOFF(E)

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen: 100 mg/ml,
mindestens 98 % ist IgG
Maximaler Immunglobulin A (IgA)-Gehalt: 140 Mikrogramm/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen: Glycin, Wasser für
Injektionszwecke.

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase: humane Hyaluronidase,
Natriumchlorid, Natriumphosphat, Humanalbumin, Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat,
Calciumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

1 Durchstechflasche normales Immunglobulin vom Menschen

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

1 Durchstechflasche rekombinante humane Hyaluronidase

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.
Die beiden Durchstechflaschen vor der Verabreichung nicht mischen.
Zuerst die rekombinante humane Hyaluronidase infundieren.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.
Die Flaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

HyQvia 100 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT NORMALES IMMUNGLOBULIN VOM MENSCHEN (5 G, 10 G, 20 G UND 30 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung
Normales Immunglobulin vom Menschen

2. WIRKSTOFF(E)

Immunglobulin: 100 mg/ml, mind. 98 % ist IgG
Maximaler Immunglobulin A (IgA)-Gehalt: 140 Mikrogramm/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

1 Durchstechflasche

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur subkutanen Anwendung.

Als 2. infundieren.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT NORMALES IMMUNGLOBULIN VOM MENSCHEN (2,5 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung
Normales Immunglobulin vom Menschen
Nur zur subkutanen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Als 2. infundieren.

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 g / 25 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

**FLASCHENETIKETTIERUNG REKOMBINANTE HUMANE HYALURONIDASE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Infusionslösung zur subkutanen Anwendung von HyQvia
Hyaluronidase
Nur zur subkutanen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Als 1. infundieren.

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETTIERUNG REKOMBINANTE HUMANE HYALURONIDASE (1,25 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Infusionslösung zur subkutanen Anwendung von HyQvia
Hyaluronidase
Nur zur subkutanen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Als 1. infundieren.

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,25 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung Normales Immunglobulin vom Menschen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist HyQvia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von HyQvia beachten?
3. Wie ist HyQvia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HyQvia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist HyQvia und wofür wird es angewendet?

Was ist HyQvia?

HyQvia besteht aus zwei Lösungen, die für die Infusion (per Tropf) unter die Haut (subkutane Infusion) bestimmt sind. Das Arzneimittel wird in einer Packung mit einer Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % (dem Wirkstoff) und einer Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (einer Substanz, durch die das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % leichter die Blutbahn erreicht) geliefert.

Normales Immunglobulin vom Menschen 10 % gehört zu einer Klasse von Medikamenten, die als „normale Immunglobuline vom Menschen“ bezeichnet werden. Immunglobuline sind Antikörper, die im Blut gesunder Menschen vorhanden sind. Antikörper sind Teil des Immunsystems (die natürliche Abwehr des Körpers) und unterstützen Ihren Körper dabei, Infektionen abzuwehren.

Wie wirkt HyQvia?

Die Flasche Immunglobulin wurde aus dem Blut gesunder Menschen zubereitet. Das Medikament wirkt in der gleichen Weise wie die natürlich im Blut vorkommenden Immunglobuline. Die rekombinante humane Hyaluronidase ist ein Protein, durch das die Immunglobuline leichter unter die Haut infundiert (per Tropf verabreicht) werden und in den Blutkreislauf übergehen können.

Wofür wird HyQvia angewendet?

HyQvia wird bei Patienten angewendet, deren Immunsystem geschwächt ist, die nicht über genügend Antikörper im Blut verfügen und die dazu neigen, häufig an Infektionen zu erkranken. Regelmäßige und ausreichende Dosen von HyQvia können außergewöhnlich niedrige Immunglobulinspiegel in Ihrem Blut auf Normalwerte anheben (Ersatztherapie).

HyQvia wird als Ersatztherapie bei Patienten verschrieben, die nicht genügend Antikörper bilden; dazu gehören folgende Gruppen:

- Patienten, deren Körper von Geburt an nicht oder nur in begrenztem Ausmaß in der Lage ist, Antikörper zu bilden (primäre Immunschwächeerkrankungen).
- Patienten, die schwere oder wiederkehrende Infektionen aufgrund eines durch andere Krankheiten oder Behandlungen geschwächten Immunsystems haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von HyQvia beachten?

HyQvia darf nicht injiziert oder infundiert werden

- wenn Sie allergisch gegen Immunglobuline, Hyaluronidase, rekombinante Hyaluronidase oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6, „Inhalt der Packung und weitere Informationen“);
- wenn Sie Antikörper gegen Immunglobulin A (IgA) im Blut haben. Dies könnte der Fall sein, wenn bei Ihnen ein IgA-Mangel vorliegt. Da HyQvia Spuren von IgA enthält, könnte es zu einer allergischen Reaktion kommen;
- HyQvia darf NICHT in ein Blutgefäß (intravenös) injiziert oder infundiert werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte beachten Sie die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, bevor Sie HyQvia verabreicht bekommen oder anwenden. Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Die Daten zu den Wirkungen der Langzeit-Anwendung der rekombinanten humanen Hyaluronidase auf Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs- bzw. Gebärfähigkeit sind begrenzt. Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte HyQvia nur nach Absprache mit Ihrem Arzt angewendet werden.

Allergische Reaktionen

Sie könnten gegen Immunglobuline allergisch sein, ohne dass Ihnen dies bewusst ist. Allergische Reaktionen wie ein plötzlicher Blutdruckabfall oder ein sog. anaphylaktischer Schock (starker Abfall des Blutdrucks in Zusammenhang mit anderen Symptomen, wie etwa Anschwellen des Rachens, Atembeschwerden und Hautausschlag) sind selten, können aber gelegentlich auch dann auftreten, wenn frühere ähnliche Behandlungen problemlos verlaufen sind. Das Risiko einer allergischen Reaktion ist bei Vorliegen eines IgA-Mangels mit Anti-IgA-Antikörpern erhöht. Zu den Symptomen dieser seltenen allergischen Reaktionen gehören:

- Schwindelgefühle, Benommenheit oder Schwächegefühl
- Hautausschlag und Juckreiz, Schwellung im Mund- oder Rachenraum, Atembeschwerden, Giemen
- veränderte Herzfrequenz, Brustschmerzen, blaue Lippen, Finger oder Zehen
- verschwommenes Sehen.

Ihr Arzt oder ein Mitglied des medizinischen Fachpersonals wird HyQvia zunächst langsam infundieren und Sie während der ersten Infusionen sorgfältig überwachen. So können eventuell auftretende allergische Reaktionen unverzüglich erkannt und behandelt werden.

- ▶ Wenn Sie während der Infusion irgendeines der oben angeführten Symptome bemerken, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder einem Mitglied des medizinischen Fachpersonals unverzüglich mit. Es wird dann entschieden, ob die Infusionsgeschwindigkeit vermindert oder die Infusion abgebrochen wird.

Infusionsgeschwindigkeit

Es ist sehr wichtig, dass das Medikament mit der richtigen Geschwindigkeit infundiert wird. Ihr Arzt oder ein Mitglied des medizinischen Fachpersonals wird Ihnen sagen, welche Infusionsgeschwindigkeit Sie verwenden sollen, wenn Sie HyQvia zu Hause anwenden (siehe Abschnitt 3, „**Wie ist HyQvia anzuwenden?**“).

Überwachung während der Infusion

Bestimmte Nebenwirkungen können mit größerer Häufigkeit auftreten, wenn

- Sie HyQvia zum ersten Mal verabreicht bekommen,
- Sie bisher ein anderes Immunglobulin erhalten haben und nun auf HyQvia umgestellt wurden,
- Ihre letzte HyQvia Infusion bereits längere Zeit (z. B. mehr als 2 oder 3 Infusionsintervalle) zurückliegt.
 - ▶ In diesen Fällen werden Sie über die gesamte Dauer Ihrer ersten Infusion sowie weitere 60 Minuten nach Beendigung der Infusion sorgfältig überwacht.

In allen anderen Fällen sollten Sie bei den ersten HyQvia Infusionen über die gesamte Infusionsdauer und anschließend mindestens 20 Minuten lang überwacht werden.

Behandlung zu Hause

Bevor Sie mit der häuslichen Behandlung beginnen, sollten Sie eine Person als Betreuungsperson auswählen. Sowohl Sie als auch Ihre Betreuungsperson werden darin unterrichtet, erste Anzeichen von Nebenwirkungen, insbesondere von allergischen Reaktionen, zu erkennen. Ihre Betreuungsperson soll Sie dabei unterstützen, mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu bemerken. Während der Infusion müssen Sie auf erste Anzeichen von Nebenwirkungen achten (weitere Details finden Sie in Abschnitt 4, „**Welche Nebenwirkungen sind möglich?**“).

- ▶ Wenn Sie Nebenwirkungen feststellen, müssen Sie bzw. Ihre Betreuungsperson die Infusion sofort abbrechen und einen Arzt rufen.
- ▶ Bei Eintreten einer schweren Nebenwirkung fordern Sie bzw. Ihre Betreuungsperson unverzüglich notärztliche Hilfe an.

Ausbreitung lokalisierter Infektionen

Infundieren Sie HyQvia nicht an oder im Umkreis von Hautstellen, die infiziert oder gerötet und geschwollen sind, da dies zur Ausbreitung der Infektion führen könnte.

Länger andauernde (chronische) Hautveränderungen wurden in klinischen Studien nicht beobachtet. Bitte melden Sie jede länger andauernde Entzündung, Knotenbildung oder Entzündung, die länger als ein paar Tage fortdauern und an der Infusionsstelle auftreten, Ihrem Arzt.

Auswirkungen auf Bluttests

HyQvia enthält viele unterschiedliche Antikörper, von denen einige die Ergebnisse von Bluttests (serologischen Tests) beeinflussen können.

- ▶ Informieren Sie Ihren Arzt vor Durchführung eines Bluttests darüber, dass Sie mit HyQvia behandelt werden.

Hinweise zum Ausgangsmaterial von HyQvia

Das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % von HyQvia und das humane Serumalbumin (ein Bestandteil der rekombinanten humanen Hyaluronidase) werden aus menschlichem Plasma (dem flüssigen Bestandteil des Blutes) hergestellt. Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus

menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um die Übertragung von Infektionen auf den Patienten zu verhindern. Zu diesen Maßnahmen gehören:

- die sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmapendern, um sicherzustellen, dass Personen, bei denen Infektionen vorliegen könnten, ausgeschlossen werden sowie
- die Untersuchung von Einzelspenden und Plasmapools auf das Vorliegen von Viren bzw. Infektionen.

Die Herstellung von Blut- und Plasmaprodukten beinhaltet ferner wirksame Schritte zur Inaktivierung bzw. Abtrennung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Übertragung von Infektionen nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannt oder neu auftretende Viren oder Infektionserreger.

Die in der Herstellung von HyQvia getroffenen Maßnahmen gelten sowohl gegen umhüllte Viren wie das Humane Immunschwäche-Virus (HIV), das Hepatitis B- und das Hepatitis C-Virus als auch gegen die nicht umhüllten Viren Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam.

Bisher wurden Immunglobuline nicht mit Hepatitis A- oder Parvovirus B19-Infektionen in Zusammenhang gebracht, möglicherweise deshalb, weil die in HyQvia enthaltenen Antikörper gegen diese Infektionen schützen.

Bitte zeichnen Sie bei jeder Anwendung von HyQvia unbedingt folgende Daten in Ihrem Behandlungstagebuch auf:

- Datum der Anwendung,
- die Chargenbezeichnung des Arzneimittels,
- das infundierte Volumen, die Infusionsgeschwindigkeit sowie Anzahl und Ort der Infusionsstellen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre) gelten dieselben Indikationen, Dosis und Infusionshäufigkeit wie für Erwachsene.

Anwendung von HyQvia zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Impfungen

HyQvia kann die Wirksamkeit einiger Impfstoffe mit Lebendviren beeinträchtigen, darunter Impfstoffe gegen Masern, Röteln, Mumps und Windpocken. Daher müssen Sie nach der Verabreichung von HyQvia möglicherweise bis zu 3 Monate warten, bevor bestimmte Impfungen durchgeführt werden können. Bei Masern-Impfstoffen kann die erforderliche Wartezeit nach der Verabreichung von HyQvia bis zu 1 Jahr betragen.

- ▶ Bitte informieren Sie Ihren impfenden Arzt oder das medizinische Fachpersonal darüber, dass Sie mit HyQvia behandelt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit HyQvia könnte es zu Nebenwirkungen (wie etwa Schwindelgefühl oder Übelkeit) kommen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten. Ist dies der Fall, warten Sie bitte solange, bis die Reaktionen wieder abgeklungen sind.

HyQvia enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 5,0–60,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche HyQvia mit humaner Hyaluronidase. Dies entspricht 0,25 bis 3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die IG 10 % Komponente ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist HyQvia anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

HyQvia muss unter die Haut (subkutan) infundiert werden.

Die Behandlung wird anfangs von Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft durchgeführt. Möglicherweise können Sie, nachdem Sie die ersten Infusionen unter medizinischer Aufsicht erhalten haben und Sie (und/oder Ihre Betreuungsperson) darin unterwiesen wurden, wie das Arzneimittel zu verabreichen ist, HyQvia zu Hause anwenden. Sie werden zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie HyQvia im Rahmen einer häuslichen Behandlung anwenden können. Beginnen Sie bitte erst mit der häuslichen Behandlung von HyQvia, nachdem Sie vollständige Anweisungen erhalten haben.

Dosierung

Ihr Arzt wird die für Sie richtige Dosis gemäß Ihrem Körpergewicht, etwaigen früheren Therapien und Ihrem Ansprechen auf die Behandlung errechnen. Die empfohlene Anfangsdosis enthält zwischen 400 und 800 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht pro Monat. Sie erhalten zu Beginn ein Viertel dieser Dosis in Intervallen von einer Woche. Bei den darauffolgenden Infusionen wird diese Dosis schrittweise auf Behandlungsintervalle von 3 bis 4 Wochen gesteigert. Bisweilen kann Ihr Arzt empfehlen, größere Dosen aufzuteilen und zum gleichen Zeitpunkt an unterschiedlichen Stellen zu verabreichen. Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, könnte Ihr Arzt dabei auch Ihre Dosis anpassen.

Behandlungsbeginn

Ihre Behandlung wird von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft eingeleitet, die in der Betreuung von Patienten mit geschwächtem Immunsystem und in der Durchführung einer häuslichen Behandlung erfahren ist. Sie werden über den gesamten Verlauf der Infusion sowie mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion sorgfältig überwacht, um zu sehen, wie gut Sie das Medikament vertragen. Anfangs wird Ihr Arzt oder die medizinische Fachkraft eine langsame Infusionsgeschwindigkeit verwenden, die während der ersten Infusion sowie in den darauffolgenden Infusionen schrittweise gesteigert wird. Sobald Ihr Arzt oder die medizinische Fachkraft die für Sie angemessene Dosis und die richtige Infusionsgeschwindigkeit ermittelt hat, kann Ihnen die Erlaubnis erteilt werden, die Behandlung zu Hause selbständig fortzusetzen.

Behandlung zu Hause

Sie werden in Folgendes eingewiesen:

- Keimfreie (aseptische) Infusionstechniken,
- Handhabung der Infusions- oder Spritzenpumpe (falls erforderlich),
- Führen eines Behandlungstagebuchs,
- Im Falle von schweren Nebenwirkungen zu ergreifende Maßnahmen.

Bitte beachten Sie hinsichtlich Dosis, Infusionsgeschwindigkeit und HyQvia Behandlungsplan die Anweisungen Ihres Arztes, so dass Sie aus der Behandlung den für Sie maximalen Nutzen ziehen.

| Intervall/Minuten | Patienten < 40 kg | | Patienten ≥ 40 kg | |
|--------------------|---|---|---|---|
| | Erste zwei Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) | Nachfolgende 2-3 Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) | Erste zwei Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) | Nachfolgende 2-3 Infusionen (ml/h/ Infusionsstelle) |
| 10 Minuten | 5 | 10 | 10 | 10 |
| 10 Minuten | 10 | 20 | 30 | 30 |
| 10 Minuten | 20 | 40 | 60 | 120 |
| 10 Minuten | 40 | 80 | 120 | 240 |
| Restliche Infusion | 80 | 160 | 240 | 300 |

Wenn bei Ihnen die Infusionslösung an der Infusionsstelle austritt

Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, ob für Sie eine andere Nadelgröße eventuell geeigneter ist.

Jede Änderung der Nadelgröße muss vom behandelnden Arzt überwacht werden.

Wenn Sie eine größere Menge von HyQvia angewendet haben, als Sie sollten



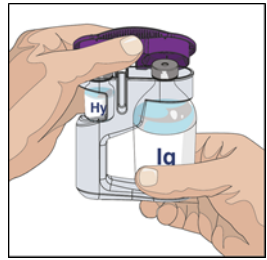
Wenn Sie meinen, mehr HyQvia infundiert zu haben, als Sie sollten, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von HyQvia vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge von HyQvia an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn Sie meinen, eine Dosis vergessen zu haben, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

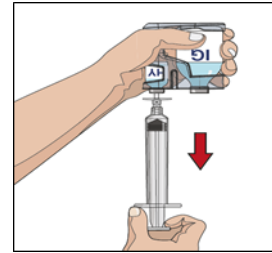
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Eine ausführliche Bedienungsanleitung finden Sie im folgenden Abschnitt.

| | |
|--|---|
| <p>1. HyQvia aus dem Karton nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warten, bis die Durchstechflaschen Raumtemperatur erreicht haben. Dies kann bis zu 60 Minuten dauern. Dafür keine Heizgeräte, wie z. B. Mikrowelle, verwenden. • HyQvia nicht erhitzen oder schütteln. • <i>Prüfen Sie jede Durchstechflasche von HyQvia vor der Anwendung auf folgende Punkte:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Verfalldatum: Nicht nach dem Verfalldatum verwenden. • Farbe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die rekombinante humane Hyaluronidase sollte klar und farblos sein. ○ Das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % sollte klar und farblos bis gelblich sein. ○ Keine der beiden Lösungen verwenden, wenn sie trüb sind oder Teilchen enthalten. • Schutzkappe: Auf der Dual-Flaschen-Einheit ist eine lila Schutzkappe angebracht. Produkt nicht verwenden, wenn diese Schutzkappe fehlt. | |
| <p>2. Alle Utensilien vorbereiten: Stellen Sie <i>alle</i> für die Infusion benötigten Utensilien bereit. Dazu gehören: HyQvia Dual-Flaschen-Einheit(en), Infusionszubehör (Subkutankanülen-Set, Lösungsbehälter (Beutel oder Spritze), sterile transparente Pflaster und Klebestreifen, Pumpenschläuche, Transfersystem, Spritzen, Gaze und Klebestreifen), Behälter für scharfe Gegenstände, Pumpe, Behandlungstagebuch sowie anderes Zubehör nach Bedarf.</p> |  |
| <p>3. Sauberen Arbeitsbereich vorbereiten.</p> | |
| <p>4. Hände waschen: Hände gründlich waschen. Sämtliches Zubehör bereitlegen und wie von Ihrem Arzt oder medizinischen Betreuer angewiesen öffnen.</p> |  |
| <p>5. HyQvia Dual-Flaschen-Einheit(en) öffnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lila Schutzkappe(n) entfernen und sicherstellen, dass die blauen Deckel der Durchstechflaschen entfernt sind. Falls nicht, die blauen Deckel manuell entfernen, sodass die Gummistopfen der Durchstechflaschen freiliegen. • Vor dem Transfer der rekombinanten humanen Hyaluronidase anweisungsgemäß alle Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer abwischen und lufttrocknen lassen (mindestens 30 Sekunden). |  |

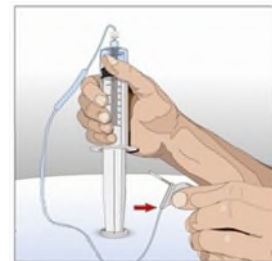
6. Durchstechflasche mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase (HY) vorbereiten:

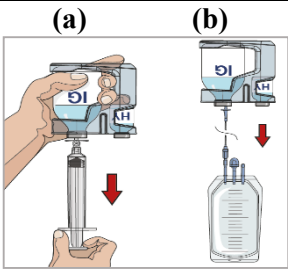
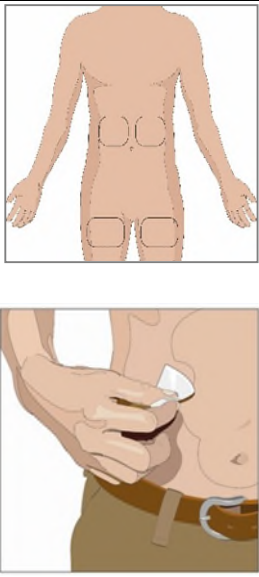
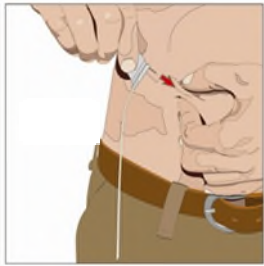
- Die kleinere sterile Spritze aus der Packung nehmen und mit nicht belüftetem Spike oder Kanüle (Spritzeinheit) verbinden.
- Kolben zurückziehen und die kleinere Spritze mit einer Luftmenge füllen, die der in der/den HY-Flasche(n) enthaltenen Menge an rekombinanter humaner Hyaluronidase entspricht.
- Kappe von der Kanüle/dem nicht belüfteten Transfersystem abnehmen.
- Spitze der Kanüle/des nicht belüfteten Transfersystems in die Mitte des Gummistopfens einstechen und gerade nach unten drücken. Die Luft in die Durchstechflasche drücken.
- Flasche umdrehen und Kanüle/nicht belüftetes Transfersystem in der Flasche belassen. Die Spitze der Spritze zeigt nun nach oben.
- Gesamten Inhalt der Durchstechflasche mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase in die Spritze ziehen.
- Schritt 6 wiederholen, wenn Ihre Dosis aus mehr als einer Flasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase besteht.
- Wenn möglich, die gesamte für die Verabreichung Ihrer Immunglobulin G-Dosis erforderliche Menge an rekombinanter humaner Hyaluronidase in dieselbe Spritze aufziehen.
- Die Spritze nach oben richten und etwaige Luftbläschen entfernen, indem Sie mit dem Finger sanft an die Spritze klopfen. Eventuell verbleibende Luft mit dem Kolben langsam und vorsichtig aus der Spritze drücken.

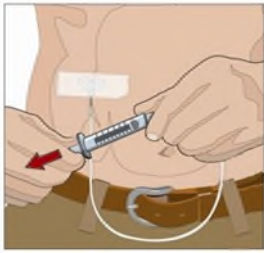
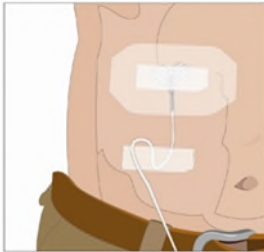
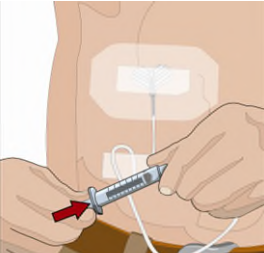


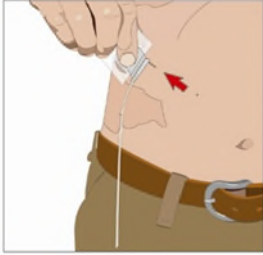
7. Kanülen-Set für die Verabreichung der rekombinanten humanen Hyaluronidase (HY) vorbereiten:

- Die mit rekombinanter humaner Hyaluronidase gefüllte Spritze am Kanülenset befestigen.
- Kolben in die kleinere Spritze drücken, um die Luft zu entfernen, und Kanülen-Set bis zu den Kanülenflügeln mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase füllen.
 - *Hinweis:* Ihr medizinischer Betreuer empfiehlt Ihnen möglicherweise die Verwendung eines Y-Anschlusses (bei Verwendung von mehr als einer Infusionsstelle) oder eine andere Kanülen-Set-Konfiguration.



| | |
|--|--|
| <p>8. Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % vorbereiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor dem Transfer des Immunglobulin 10 % anweisungsgemäß alle Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer abwischen und lufttrocknen lassen (mindestens 30 Sekunden). • Das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % von HyQvia kann auf zwei Arten infundiert werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ durch Zusammenführen des Flascheninhalts in eine größere Spritze (a) oder einen Infusionsbeutel (b), je nach verwendeter Pumpe und nach Anweisung Ihres medizinischen Betreuers oder ○ direkt aus der IG-Durchstechflasche. Spike des belüfteten Pumpenschlauchs oder Spike und Belüftungskanüle in die Flasche(n) mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % einstechen. Das Schlauchsystem der Infusionspumpe befüllen und zur Seite legen, bis die Verabreichung der rekombinanten humanen Hyaluronidase abgeschlossen ist. • Wenn für eine Behandlungsdosis mehr als eine Durchstechflasche erforderlich ist, jede weitere Flasche erst durchstechen, nachdem der Inhalt der ersten Flasche vollständig verabreicht worden ist. |  |
| <p>9. Pumpe vorbereiten: Beachten Sie bei der Vorbereitung der Pumpe die Anweisungen des Geräteherstellers.</p> | |
| <p>10. Infusionsstelle vorbereiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wählen Sie eine oder mehrere Infusionsstellen auf der mittleren bis oberen Hälfte Ihres Bauches oder Ihrem Oberschenkel. Mögliche Infusionsstellen sind in nebenstehender Abbildung dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn Sie angewiesen wurden, zwei Infusionsstellen zu verwenden (bei Dosen über 600 ml), wählen Sie hierzu zwei gegenüberliegende Körperstellen. • Über den Knochen liegende Bereiche, sichtbare Blutgefäße, Wunden sowie entzündete oder infizierte Stellen vermeiden. • Infusionsstellen wechseln, indem Sie bei nachfolgenden Infusionen jeweils die gegenüberliegende Körperseite wählen. • Reinigen Sie je nach Anweisung Ihres medizinischen Betreuers die Infusionsstelle(n) mit einem Alkoholtupfer. Trocknen lassen (mindestens 30 Sekunden). |  |
| <p>11. Kanüle legen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdeckkappe von der Kanüle entfernen. Mindestens 2 bis 2,5 cm Haut mit zwei Fingern fassen und zusammenkneifen. • Mit einer zügigen Bewegung Kanüle bis zu den Kanülenflügeln in einem Winkel von 90 Grad in die Haut einstechen. Die Kanülenflügel sollten flach auf der Haut zu liegen kommen. • Kanüle mit einem sterilen Klebestreifen fixieren. • Bei Verwendung einer zweiten Infusionsstelle, diesen Schritt wiederholen. | <p>90-Grad-Winkel zur Haut</p>  |

| | |
|--|---|
| <p>12. Prüfen Sie je nach Anweisung Ihres medizinischen Betreuers vor Beginn der Infusion die Infusionsstelle(n) auf den richtigen Sitz der Kanüle(n).</p> |  |
| <p>13. Kanüle(n) auf der Haut fixieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesetzte Kanüle(n) mittels eines sterilen, transparenten Pflasters auf der Haut fixieren. • Während der Infusion die Infusionsstelle(n) gelegentlich auf Verschiebung der Kanüle(n) oder Austreten der Infusionslösung überprüfen. |  |
| <p>14. Als Erstes die rekombinante humane Hyaluronidase infundieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolben der kleineren Spritze, die mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase gefüllt ist, mit einer anfänglichen Infusionsrate von 1 bis 2 ml pro Minute pro Infusionsstelle langsam in die Spritze drücken; im weiteren Verlauf kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit erhöht werden. • Wird zur Infusion der rekombinanten humanen Hyaluronidase eine Infusionspumpe verwendet, Pumpe mit einer anfänglichen Infusionsrate von 60 bis 120 ml pro Stunde vorbereiten und je nach Verträglichkeit erhöhen. |  |
| <p>15. Als Zweites das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % infundieren:</p> <p>Nach der Infusion des Inhalts der kleineren Spritze (mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase), Spritze von der Anschlussstelle des Kanülen-Sets trennen.</p> <p>Den Pumpenschlauch bzw. die größere Spritze mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % an das Kanülen-Set anschließen.</p> <p>Das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % mit einer Pumpe mit der von Ihrem medizinischen Betreuer verordneten Infusionsrate infundieren und die Infusion starten.</p> | |
| <p>16. Schlauchsystem der Infusionspumpe nach beendeter Infusion je nach Anweisung Ihres medizinischen Betreuers spülen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je nach Anweisung Ihres medizinischen Betreuers, Beutel mit Kochsalzlösung an das Schlauchsystem der Pumpe/des Kanülen-Sets anschließen, um das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % bis zu den Kanülenflügeln zu füllen. | |

| | |
|--|---|
| <p>17. Kanülen-Set entfernen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Entfernen des Kanülen-Sets zunächst Verbandränder lösen. • Kanülenflügel gerade hoch- und herausziehen. • Kleines Stück Gaze sanft auf die Kanüleneinstichstelle drücken und mit einem Schutzverband abdecken. • Kanüle(n) in den für die Entsorgung scharfer Gegenstände vorgesehenen Behälter werfen. <ul style="list-style-type: none"> o Behälter für scharfe Gegenstände gemäß den mit dem Behälter mitgelieferten Anweisungen entsorgen oder medizinischen Betreuer um Rat fragen. |  |
| <p>18. Infusion aufzeichnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abziehetikett mit Chargenbezeichnung und Verfalldatum von der HyQvia Durchstechflasche abziehen und in das Behandlungstagebuch einkleben. • Nach jeder Infusion Datum, Zeit, Dosis, Infusionsstelle(n) (als Hilfestellung beim Wechseln der Infusionsstellen) und etwaige Nebenwirkungen aufzeichnen. • Nicht aufgebrauchten Flascheninhalt und Einwegzubehör gemäß den Empfehlungen Ihres medizinischen Betreuers entsorgen. • Regelmäßige Arztbesuche anweisungsgemäß einhalten. | |

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bestimmte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schüttelfrost oder Gliederschmerzen lassen sich eventuell durch eine Verlangsamung der Infusionsrate vermeiden.

Schwere Nebenwirkungen

Die Infusion von Medikamenten wie HyQvia kann gelegentlich zu schweren allergischen Reaktionen führen; diese sind allerdings selten. Es kann zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen auch zu anaphylaktischem Schock kommen. Ärzte sind mit diesen Nebenwirkungen vertraut und werden Sie während und nach den ersten Infusionen überwachen.

Zu den typischen Symptomen gehören: Schwindelgefühl, Benommenheit oder Schwächegefühl, Hautausschlag und Juckreiz, Schwellung im Mund- oder Rachenraum, Atembeschwerden, Giemen, veränderte Herzfrequenz, Brustschmerzen, blaue Lippen, Finger oder Zehen, verschwommenes Sehen.

- Wenn Sie während der Infusion irgendeines der oben angeführten Symptome bemerken, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft unverzüglich mit.
- Wenn Sie HyQvia zu Hause anwenden, müssen Sie die Infusion in Gegenwart einer ausgewählten Betreuungsperson durchführen, die mit Ihnen auf Anzeichen von allergischen Reaktionen achtet, ggf. die Infusion beendet und wenn nötig Hilfe anfordert.
- Siehe auch Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage zum Risiko allergischer Reaktionen und zur Heimanwendung von HyQvia.

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 10 Infusionen):

Schmerzen an der Infusionsstelle, einschließlich leichte bis mäßige Beschwerden und Druckschmerzen. Diese Reaktionen klingen für gewöhnlich innerhalb weniger Tage ab.

Häufige Nebenwirkungen (bei bis zu 1 von 10 Infusionen):

Reaktionen an der Infusionsstelle: Dazu gehören Rötungen, Schwellungen, Juckreiz, Verhärtungen und Ausschlag an der Infusionsstelle. Diese Reaktionen klingen für gewöhnlich innerhalb weniger

Tage ab. Kopfschmerzen, Ermüdung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schmerzen im Brustbereich, Fieber, Schwächegefühl oder Unwohlsein.

Gelegentliche Nebenwirkungen (bei bis zu 1 von 100 Infusionen):

Schüttelfrost, Migräne, erhöhter Blutdruck, Schwindel, abdominale Blähungen, Hautausschlag/allergischer Ausschlag/Rötung, Juckreiz, Schmerzen im Brustbereich, in den Armen und/oder Beinen, Schwellung im Genitalbereich (aufgrund eines Ausbreitens der Schwellung an der Infusionsstelle), Schwellung der Beine, der Füße und im Bereich der Knöchel, Antikörper-positive Bluttests.

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Überempfindlichkeit, grippeähnliche Erkrankung und Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle, Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute (aseptische Meningitis).

Nebenwirkungen, die bei Anwendung ähnlicher Medikamente beobachtet wurden

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Infusion von Medikamenten, die normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % ähnlich sind und unter die Haut (subkutan) verabreicht werden, beobachtet. Obwohl diese Nebenwirkungen bislang unter HyQvia noch nicht beobachtet worden sind, besteht die Möglichkeit, dass sie auch unter HyQvia auftreten:

Zittern, Kribbeln im Mundraum, beschleunigte Herzfrequenz, allergische Reaktionen, Hautrötung oder -blässe, kalte Hände oder Füße, Atemnot, Gesichtsschwellung, übermäßiges Schwitzen, Muskelsteifigkeit, Veränderungen der Leberwerte im Blut (erhöhte Alanin-Aminotransferase).

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Infusion von Medikamenten, die normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % ähnlich sind und in eine Vene (intravenös) verabreicht werden, beobachtet. Obwohl diese Nebenwirkungen bislang unter HyQvia noch nicht beobachtet worden sind, besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass sie auch unter HyQvia auftreten:

Blutgerinnsel in Blutgefäßen (thromboembolische Reaktionen), die zu Herzinfarkt, Schlaganfall, dem Verschluss tiefer Venen oder eines Blutgefäßes in der Lunge (Lungenembolie) führen, Nierenfunktionsstörung oder -versagen, Auflösung roter Blutkörperchen (Hämolyse).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist HyQvia aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Bewahren Sie die Flaschen im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Lösungen trüb sind oder Teilchen bzw. Ablagerungen enthalten.

Nach dem Öffnen nicht verwendete Lösung verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was HyQvia enthält

HyQvia ist eine Dual-Flaschen-Einheit, die aus folgenden Komponenten besteht:

- eine Lösung mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (HyQvia Schritt 1/als Erstes infundieren) und
- eine Lösung mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 % (HyQvia Schritt 2/als Zweites infundieren).

Der Inhalt jeder Durchstechflasche ist nachstehend beschrieben:

1. Rekombinante humane Hyaluronidase

Diese Durchstechflasche enthält rekombinante humane Hyaluronidase.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumphosphat, Humanalbumin, Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat (EDTA), Calciumchlorid und Wasser für Injektionszwecke (siehe auch Abschnitt 2, „**HyQvia enthält Natrium**“).

2. Normales Immunglobulin vom Menschen 10 %

1 ml der Lösung in dieser Durchstechflasche enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen, mit einem Immunglobulin G (IgG)-Anteil von mindestens 98 %.

Der Wirkstoff von HyQvia ist normales Immunglobulin vom Menschen. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Immunglobulin A (IgA) (maximal 140 Mikrogramm/ml, durchschnittlich 37 Mikrogramm).

Die sonstigen Bestandteile dieser Durchstechflasche sind Glycin und Wasser für Injektionszwecke.

Wie HyQvia aussieht und Inhalt der Packung

HyQvia wird in einer Packung mit folgendem Inhalt geliefert:

- eine Durchstechflasche aus Glas mit rekombinanter humaner Hyaluronidase
- eine Durchstechflasche aus Glas mit normalem Immunglobulin vom Menschen 10 %

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung.

Das normale Immunglobulin vom Menschen 10 % ist eine klare und farblose bis gelbliche Lösung.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

| Rekombinante humane Hyaluronidase | Normales Immunglobulin vom Menschen 10 % | |
|--|---|------------------------|
| | Volumen (ml) | Protein (Gramm) |
| 1,25 | 2,5 | 25 |
| 2,5 | 5 | 50 |
| 5 | 10 | 100 |
| 10 | 20 | 200 |
| 15 | 30 | 300 |

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Ελλάς 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 Ελλάς 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.