

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HyQvia 100 mg/ml infuusioneste, liuos, ihon alle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

HyQvia on kahden injektiopullon yksikkö, jossa on yksi injektiopullo ihmisen normaalia immunoglobuliinia (immuunoglobuliini 10 % tai IG 10 %) ja yksi injektiopullo rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20).

Ihmisen normaali immunoglobuliini (SCIg)*

Yksi millilitra sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia 100 mg
(puhtaus vähintään 98 % IgG:tä)

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 300 ml:n injektiopullo sisältää: 30 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n jakautuminen aliluokkiin (likimääräiset arvot):

IgG1 ≥ 56,9 %

IgG2 ≥ 26,6 %

IgG3 ≥ 3,4 %

IgG4 ≥ 1,7 %

IgA:ta on enintään 140 mikrog/ml.

*Tuotettu ihmislouvuttajien plasmasta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

- Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on puhdistettu glykoproteiini, joka koostuu 447 aminohaposta. Se on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-solut) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

- Natrium (kloridina ja fosfaattina)
Rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin natriummäärä on yhteensä 4,03 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (infuusio).

IG 10 % on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Liuoksen pH on 4,6–5,1 ja osmolaliteetti 240–300 mOsm/kg.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on kirkas ja väritön liuos. Liuoksen pH on 6,5–8,0 ja osmolaliteetti 290–350 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) seuraaviin käyttöaiheisiin:

- primaarinen immuunivajausoireyhtymä ja heikentynyt vasta-ainetuotanto (ks. kohta 4.4)
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita, joille annettu mikrobilääkehoito ei tehoa ja joilla on joko todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)* tai seerumin IgG-pitoisuus < 4 g/l.

*PSAF = IgG-vasta-ainetitteri pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteita vastaan ei vähintään kaksinkertaistu.

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoidon aloittaa ja sitä valvoo aluksi immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Annostus ja annosohjelma vaihtelevat käyttöaiheen mukaan.

Lääkevalmiste annetaan ihon alle.

Korvaushoidossa annosta voidaan joutua muuttamaan potilaan farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Ali- tai ylipainoisilla potilailla painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen säätää.

Seuraavat annosohjeet ovat ohjeellisia:

Korvaushoito primaarisissa immuunivajausoireyhtymissä (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet immunoglobuliinihoitoa

Annos, joka tarvitaan minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseen, on noin 0,4–0,8 g painokiloa kohden kuukaudessa. Annosväli vakaan pitoisuuden ylläpitämiseksi on 2–4 viikkoa.

Minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava, jos potilaalla esiintyy infektio. Infektiomäärän vähentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä suurempiin minimipitoisuuksiin (>6 g/l).

Hoidon alkuvaiheessa on suositeltavaa, että ensimmäisten infuusioiden hoitovälejä pidennetään asteittain viikoittain annetusta annoksesta 3 tai 4 viikon välein annettavaan annokseen. IG 10 %:n kumulatiivinen kuukausittainen annos on jaettava 1 viikon, 2 viikon jne. annoksiin suunniteltujen HyQvia-hoitovälien mukaisesti.

Potilaat, joita on aiemmin hoidettu laskimoon annetulla immunoglobuliinihoidolla

Jos potilas vaihtaa hoitoa suoraan laskimoon annetusta immunoglobuliinihoidosta tai potilaan aiempi laskimoon annettu immunoglobuliiniannos on tiedossa, lääkevalmistetta annetaan samalla annoksella ja samalla antotiheydellä kuin aiempaa laskimoon annettua immunoglobuliinihoitoa. Jos potilas sai aiemmin annoksen 3 viikon välein, annosvälin pidentäminen 4 viikkoon voidaan toteuttaa antamalla sama viikoittainen määrä immunoglobuliiniä kuin 3 viikon hoidossa.

Potilaat, joita on aiemmin hoidettu ihon alle annetulla immunoglobuliinihoidolla

Jos potilas saa parhaillaan immunoglobuliinia ihon alle, HyQvia-valmisteen aloitusannos on sama kuin aiemman ihon alle annetun hoidon, mutta sitä voidaan mukauttaa 3 tai 4 viikon antoväliin.

Ensimmäinen HyQvia-infuusio annetaan viikon kuluttua aiemmasta immunoglobuliinihoidosta.

Sekundaariset immuunipuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)

Suosittelu annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein.

IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Annosta pitää säätää tarvittaessa, jotta saadaan optimaalinen suoja infektioita vastaan; annosta pitää mahdollisesti suurentaa potilaille, joilla on pitkittynyt infektio, ja annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun infektioita ei enää ilmaannu.

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annostus ei poikkea aikuisten annostuksesta, sillä kuhunkin käyttöaiheeseen liittyvä annostus on potilaan painon mukainen ja säädettävissä edellä mainittujen tilojen kliinisen vaikutuksen mukaan. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

- Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan annettavaksi ihon alle, eikä sitä saa antaa laskimoon.
- Tarkista HyQvia-valmisteen molemmat komponentit silmämääräisesti värimuutosten ja hiukkasten varalta ennen antoa.
- Anna jääkaapissa säilytetyn valmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Älä käytä lämmityslaitteita, kuten mikroaaltouunia.
- Ei saa ravistaa.
- Tämä lääkevalmiste koostuu kahdesta injektio-pullosta. Älä sekoita tämän lääkevalmisteen komponentteja.

Yhdessä IG 10 % -injektio-pullossa on vastaava määrä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia kuin seuraavassa taulukossa on ilmoitettu. Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävän injektio-pullon koko sisältö on annettava huolimatta siitä, annetaanko koko IG 10 % -injektio-pullon sisältö. Lääkevalmisteen kaksi komponenttia on annettava peräkkäin samalla neulalla niin, että ensin annetaan rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi ja sitten IG 10 %, kuten jäljempänä on kuvattu.

HyQvia-valmisteen annostussuunnitelma		
Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi	Ihmisen normaali immunoglobuliini 10 %	
Määrä (ml)	Proteiinia (grammaa)	Määrä (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Vuotoa infuusiokohdasta voi tapahtua immunoglobuliinin, kuten HyQvia-valmisteen, ihon alle antamisen jälkeen. Harkitse pidempien neulojen ja/tai useamman infuusiokohdan käyttöä. Kaikki neulakoon muutokset pitää toteuttaa hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Mikäli ihon alle annettavaa HyQvia-infusiota käytetään kotihoidossa, hoidon saa aloittaa ja sitä valvoa vain lääkäri, jolla on kokemusta kotihoitopotilaiden ohjaamisesta. Potilaille annetaan koulutusta infuusiotekniikoista, elektronisen lääkeannostelijan (peristalttisen infuusiopumpun) tai mekaanisen lääkeannostelijan (ruiskuohjaimen) käytöstä, infuusiopäiväkirjan pitämisestä, mahdollisten vaikeiden hättävaiikutusten tunnistamisesta sekä hättävaiikutusten hoitamisesta niiden esiintyessä.

HyQvia-valmisteen täysi terapeutinen annos voidaan annostella yhteen tai kahteen kohtaan neljän viikon välein tai tiheämmin. Muuta antotiheyttä ja infuusiokohtien määrää tilavuuden, kokonaisinfuusioiden ja siedettävyyden mukaan siten, että potilas saa saman viikoittaisen annoksen. Jos annos jää antamatta potilaalle, anna väliin jäänyt annos mahdollisimman pian, ja jatka hoito-ohjelmaa asianmukaisella tavalla.

IG 10 % on infusoitava lääkeannostelijalla. rHuPH20-infuusio voidaan antaa käsin tai lääkeannostelijalla. 24 G neula voidaan tarvita, jotta infuusio voidaan antaa virtausnopeudella 300 ml/tunti/infuusiokohta. Pienemmän kokoista neulaa voidaan kuitenkin käyttää, jos hitaampi virtausnopeus on hyväksyttävä. Vältä tulpan työntyminen injektiopullon sisään tai sen keskustan rikkoutuminen käyttämällä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävän 1,25 ml:n injektiopullokoon yhteydessä 18–22 G neulaa injektiopullon sisällön vetämiseen. Kaikkien muiden injektiopullokokojen kohdalla injektiopullon sisällön vetämiseen voidaan käyttää neulaa tai neulatonta välinettä.

Suositteluja lääkevalmisteen infusointikohtia ovat keski- tai ylävatsa ja reidet. Jos käytetään kahta paikkaa, niiden on oltava vastakkaisilla puolilla kehoa. Luu-ulokkeita ja arpisia alueita on vältettävä. Valmistetta ei saa infusoida infektoituneelle tai akuutisti tulehtuneelle alueelle tai sellaisten ympärille, koska se aiheuttaa vaaran, että paikallinen infektio leviää.

On suositeltavaa, että rekombinantti ihmisen hyaluronidaasikomponentti annetaan vakionopeudella ja että IG 10 %:n antonopeutta ei suurenneta suositeltuja nopeuksia suuremmaksi erityisesti, jos potilas on juuri aloittanut HyQvia-hoidon.

Rekombinantin ihmisen hyaluronidaasiliuoksen koko annos infusoidaan ensin nopeudella 1–2 ml/min infuusiokohtaa kohti tai sietokyvyn mukaan. 10 minuutin sisällä rekombinantista ihmisen hyaluronidaasista aloita koko yhteen kohtaan annettavan IG 10 % -annoksen infusointi samalla ihonalaisella neulasarjalla.

Seuraavia IG 10 %:n infuusionopeuksia suositellaan infuusiokohtaa kohden:

Väli/minuutit	< 40 kg:n painoiset tutkimushenkilöt		≥ 40 kg:n painoiset tutkimushenkilöt	
	Kaksi ensimmäistä infuusiota (ml/tunti/infuusiokohta)	Seuraavat 2–3 infuusiota (ml/tunti/infuusiokohta)	Kaksi ensimmäistä infuusiota (ml/tunti/infuusiokohta)	Seuraavat 2–3 infuusiota (ml/tunti/infuusiokohta)
10 minuuttia	5	10	10	10
10 minuuttia	10	20	30	30
10 minuuttia	20	40	60	120
10 minuuttia	40	80	120	240
Infuusion loppuosa	80	160	240	300

Jos potilas sietää alkuinfusioiden täydellä annoksella yhteen infuusiokohtaan ja enimmäisnopeudella, seuraavien infusioiden nopeuden nosto on mahdollista lääkärin ja potilaan harkinnan mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käytöstä.

4.3 Vasta-aiheet

HyQvia-valmistetta ei saa antaa laskimoon tai lihakseen.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (IgG) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, erityisesti hyvin harvinaisissa IgA:n puutoksissa, kun potilaalla on IgA:n vasta-aineita.

Tunnettu systeeminen yliherkkyys hyaluronidaasille tai rekombinantille ihmisen hyaluronidaasille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Jos HyQvia-valmiste annetaan verisuoneen, potilaalle voi kehittyä sokki.

Kohdassa 4.2 annettua suositeltua infuusionopeutta on noudatettava. Potilaita on seurattava tarkasti koko infuusiojakson ajan varsinkin hoitoa aloitettaessa

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvinaisissa tapauksissa ihmisen normaalia immunoglobuliinia sisältävää valmistetta vaihdettaessa tai kun edellisestä infuusiosta on pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää seuraavilla keinoilla:

- Valmiste infusoidaan aluksi hitaasti (ks. kohta 4.2).
- Potilasta seurataan huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infusointijakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka eivät ole ennen saaneet ihmisen normaalia immunoglobuliinia, jotka ovat aiemmin käyttäneet jotain toista immunoglobuliinivalmistetta, sekä potilaita, joiden edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on tarkkailtava ensimmäisen infuusion ajan ja tunti ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusoireiden havaitsemiseksi.

Kaikkia muita potilaita on seurattava vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

- Kun hoito annetaan kotona, saatavilla on oltava toinen vastuuhenkilö hoitamaan mahdollisia haittavaikutuksia tai kutsumaan apua, jos potilaalla ilmenee vakava haittavaikutus. Kotihoitoa saavat potilaat ja/tai heidän avustajansa on koulutettava havaitsemaan varhaiset yliherkkyysoireiden merkit.

Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, on antonopeutta joko pienennettävä tai infuusio lopetettava. Tarvittava hoito määräytyy haittavaikutuksen luonteen ja vaikeuden perusteella. Sokkitilanteissa potilaalle annetaan vakiintunutta lääketieteellistä hoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ihon kroonisia muutoksia. Potilaita on muistutettava ilmoittamaan kaikki krooniset tulehdukset, kyhmyt tai tulehdukset, joita ilmenee infuusiokohdassa ja jotka kestävät muutamaa päivää pidempään.

Yliherkkyys IG 10 %:lle

Todelliset yliherkkyysoireet ovat harvinaisia. Niitä voi ilmetä erityisesti potilailla, joilla on anti-IgA-vasta-aineita, ja heitä on hoidettava erityistä varovaisuutta noudattaen. Potilaita, joille hoito ihon alle annettavalla IgG-valmisteella on ainoa vaihtoehto, on HyQvia-valmisteella hoidettaessa seurattava tarkasti.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa verenpaineen laskun ja anafylaktisen reaktion jopa potilailla, jotka sietivät aiempaa hoitoa ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

- Jos potilaalla on suuri allergisten reaktioiden riski, valmiste on annettava vain paikassa, jossa tarvittava tukihoido voidaan toteuttaa hengenvaarallisten reaktioiden yhteydessä.
- Potilaille on kerrottava anafylaksian/yliherkkyyden varhaisista merkeistä (nokkosihottuma, kutina, levinyt nokkosihottuma, puristava tunne rinnassa, vinkuva hengitys ja alhainen verenpaine).
- Esilääkitys voi estää tämäntyyppisen reaktion, riippuen infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteesta sekä hoitokäytännöstä.
- Jos potilaalla on tunnettu anafylaksia tai vaikea yliherkkyys ihmisen immunoglobuliinille, se on merkittävä potilastietoihin.

Yliherkkyys rekombinantille ihmisen hyaluronidaasille

Kaikki epäilyt allergisista tai anafylaksiaa muistuttavista reaktioista rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin annon jälkeen edellyttävät välitöntä infuusion keskeytystä ja tarvittaessa lääketieteellisesti vakiintunutta hoitoa.

Immunogeenisuus rekombinantille ihmisen hyaluronidaasille

HyQvia-valmistetta saaville potilaille on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu kehittyneen ei-neutraloivia vasta-aineita rekombinantia ihmisen hyaluronidaasikomponenttia vastaan. On mahdollista, että nämä vasta-aineet ristireagoivat endogeenisen PH20:n, jota tiedetään esiintyvän aikuisen miehen kiveksissä, lisäkiveksessä ja spermassa, kanssa. Kyseisten vasta-aineiden kliinisestä merkityksestä ihmisille ei ole tietoa.

Tromboembolia

Immunoglobuliinien käyttöön on liitetty valtimoiden ja laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus, syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Potilaiden on oltava hyvin nesteytettyjä ennen immunoglobuliinien käyttöä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on tromboemboliatapahtumien tunnettuja riskitekijöitä (korkea ikä, hypertensio, diabetes mellitus tai aiempi verisuonisairaus tai tromboottisia episodeja, hankittu tai periytyvä trombofiliasairaus, pitkiä immobilisointijaksoja, vaikea hypovolemia, veren viskositeettiä lisäävä sairaus). Tarkkaile potilasta tromboosin merkkien ja oireiden varalta ja arvioi sellaisten potilaiden veren viskositeettiä, joilla on hyperviskositeetin riski. Trombooseja voi esiintyä, vaikkei tunnettuja riskitekijöitä olisi.

Potilaille on kerrottava tromboembolisten tapahtumien ensimmäisistä oireista, kuten hengenahdistuksesta, raajan kivusta ja turvotuksesta, fokaalisista neurologisista häiriöistä ja rintakivusta, ja häntä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmenee.

Hemolyyttinen anemia

Immunoglobuliinivalmisteet sisältävät vasta-aineita veriryhmiä vastaan (esim. A, B, D), ja ne voivat toimia hemolysoivina aineina. Nämä vasta-aineet sitoutuvat punasolujen (RBC) epitooppeihin (mikä voidaan havaita positiivisena suorana antiglobuliinitestinä [DAT, (Coombsin koe)]) ja voivat harvoissa tapauksissa aiheuttaa hemolyyysiä. Immunoglobuliinivalmisteiden saajia on seurattava hemolyyysin kliinisten merkkien ja oireiden varalta.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Vaikeita munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyvän laskimoon annettavaa immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla, erityisesti, jos valmiste sisältää sakkaroosia (HyQvia ei sisällä sakkaroosia).

Aseptinen meningiittioreyhtymä (AMS)

Aseptista meningiittioreyhtymää on ilmoitettu laskimoon ja ihon alle annetun immunoglobuliinihoidon yhteydessä: oireet alkavat tavallisesti useiden tuntien tai 2 päivän sisällä immunoglobuliinihoidon jälkeen. Potilaille on kerrottava ensimmäisistä oireista, joita ovat vaikea päänsärky, niskajäykkyys, uneliaisuus, kuume, valonarkuus, pahoinvointi ja oksentelu. Immunoglobuliinihoidon keskeytys voi aiheuttaa AMS:n remission useiden päivien kuluessa ilman jälkitiloja. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein runsassoluisuutta, jopa useita tuhansia soluja/mm³, vallitsevasti granulosyyttejä, ja kohonneita proteiinipitoisuuksia useita satoja milligrammoja/dl.

AMS:ää voi esiintyä useammin suuriannoksen (2 g/kg) laskimoon annetun immunoglobuliinihoidon yhteydessä. Myyntiintulon jälkeisten tietojen perusteella aseptisen aivokalvontulehdusoireyhtymän esiintyminen ei korreloitu suurempiin annoksiin. Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää esiintyy enemmän naisilla.

Tärkeää tietoa HyQvia-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste ei sisällä sokereita.

Virheelliset tulokset serologisissa testeissä

Immunoglobuliini-infuusion jälkeen useiden passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen potilaan veressä voi aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa testeissä.

Vasta-aineiden passiivinen siirtyminen erytrosyytin pinta-antigeeneihin (kuten A:han, B:hen ja D:hen) voi aiheuttaa virheellisiä tuloksia joissakin serologisissa testeissä, joissa tutkitaan punasolujen vasta-aineita, kuten suorassa antiglobuliinitestissä (DAT, suora Coombsin testi).

Immunoglobuliinivalmisteiden infusointi voi aiheuttaa virheellisesti positiivisia tuloksia määrittämissä, joissa luotetaan beeta-D-glukaanien tunnistamiseen sieni-infektioiden diagnosoimisessa. Näitä virheellisiä tuloksia voi ilmetä valmisteen infuusion jälkeisinä viikkoina.

Tarttuvat taudinaiheuttajat

Ihmisen normaali immunoglobuliini ja ihmisen seerumin albumiini (rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin vakautusaine) on tuotettu ihmisen plasmasta. Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, infektiot estetään vakioimenetelmillä. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit. Valmistuksessa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi-/poistomenetelmiä. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täydellisesti sulkea pois tarttuvien taudinaiheuttajien siirtymisriskiä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia sekä muita taudinaiheuttajia.

Käytetyt menetelmät tehoavat vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV), sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen ja parvovirukseen B19.

Siitä on vakuuttavia kliinisiä todisteita, että hepatiitti A tai parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana, ja on myös oletettavaa, että vasta-ainesisältö vaikuttaa merkittävässä määrin virusturvallisuuteen.

Natriumsisältö

IG 10 % -komponentin voidaan sanoa olevan natriumiton. Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi sisältää seuraavan määrän (mg) natriumia per injektioampulli:

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

Tämä vastaa 0,25–3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannosta aikuisille.

Pediatriset potilaat

Mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuis- että lapsipotilaita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä vaimennettuja viruksia sisältävät rokotteet

Immunoglobuliinin anto voi vaarantaa vähintään 6 viikon ja enintään 3 kuukauden pituiseksi ajaksi eläviä vaimennettuja viruksia sisältävien rokotteiden tehon. Näitä rokotteita ovat esimerkiksi tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokote. Tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen on kuluttava 3 kuukautta, ennen kuin potilaalle voi antaa eläviä vaimennettuja viruksia sisältäviä rokotteita. Tuhkarokon osalta tämä vaatimus voi olla voimassa jopa 1 vuoden. Siksi tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden on tarkistutettava vasta-ainetilansa.

Pediatriset potilaat

Mainitut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuis- että lapsipotilaita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, minkä vuoksi valmistetta tulee antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille.

Yhdeksän naista, jotka olivat joskus saaneet HyQvia-hoitoa, osallistui prospektiiviseen, kontrolloimattomaan, myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen monikeskusraskausrekisteriin (tutkimus 161301). Kahdeksasta raskaudesta, joiden tulos oli tiedossa, kahdeksassa tapauksessa lapsi syntyi elävänä ja APGAR-pisteet olivat normaalit. Raskauteen tai synnytykseen liittyviä komplikaatioita ei todettu. HyQvia-valmisteeseen liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu. Sitoutuvat tai neutraloivat anti-rHuPH20-vasta-aineet testattiin neljältä äidiltä, eikä vasta-aineita havaittu.

Immunoglobuliinituotteiden on osoitettu läpäisevän istukan – enenevässä määrin kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia koskevia kehitys- ja lisääntymistoksikologisia tutkimuksia on tehty hiirillä ja kaniineilla. Anti-rHuPH20-vasta-aineisiin liittyviä haitallisia reaktioita ei havaittu koskien raskautta ja sikiönkehitystä. Näissä tutkimuksissa äidin rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin vasta-aineita siirtyi kohdussa jälkeläiseen. HyQvia-valmisteen rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävän komponentin vasta-aineiden vaikutuksia ihmisen alkioon tai sikiönkehitykseen ei tällä hetkellä tunneta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät maitoon ja voivat osaltaan suojata vastasyntyntä limakalvojen kautta saatavilta patogeeneilta. Yhtä raskausrekisteriin (tutkimus 161301) osallistunutta lasta imetettiin. Minkään raportoidun haittavaikutuksen ei ilmoitettu liittyvän aiempaan tai nykyiseen HyQvia-hoittoon.

Hedelmällisyys

HyQvia-valmisteesta ei tällä hetkellä ole saatavana hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä turvallisuustietoja.

Immunoglobuliineihin liittyvä kliininen kokemus viittaa siihen, ettei IG 10 %:lla odoteta olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa rekombinanttiin ihmisen hyaluronidaasiin liittyvistä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyspotentiaalin osalta annoksilla, joita IG 10 %:n helpotetussa infuusiosta annetaan (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

HyQvia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (esim. huimaus) (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

HyQvia-valmisteen useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat paikalliset reaktiot. Useimmin ilmoitettuja systeemisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, väsymys ja kuume. Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita.

Ihmisen normaali immunoglobuliini

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, pyörrytystä, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta tai keskivaikeaa alaselkäkipua, voi esiintyä ajoittain.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat harvoin aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin jopa, kun potilaalla ei ole ilmennyt mitään yliherkkyyttä edellisen infuusion yhteydessä.

Infuusiokohdan paikallisia reaktioita: turvotusta, arkuutta, punoitusta, kovettumia, paikallista kuumotusta, kutinaa, mustelmia ja ihottumaa voi esiintyä usein.

Ohimenevän aseptisen meningiitin, ohimenevien hemolyyttisten reaktioiden, seerumin kreatiniiniarvon nousun ja/tai akuutin munuaisen toimintahäiriön tapauksia on ilmennyt ihmisen normaalin immunoglobuliinin yhteydessä. Ks. kohta 4.4.

Tromboemboliareaktioita, kuten sydänlihaskinfarkti, halvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi, on havaittu harvoin annettaessa immunoglobuliinivalmisteita laskimoon ja ihon alle.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi

Myyntiin tulon jälkeen yleisimpiä haittavaikutuksia ihon alle annetun rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin osalta, n samanlaisessa formulaatiossa nesteen tai lääkevalmisteen dispersiota ja absorbaatiota varten, ovat olleet lievät paikalliset infuusiokohdan reaktiot, kuten eryteema ja kipu. Turvotusta on ilmoitettu useimmin, kun ihon alle on annettu suuri nestemäärä.

Rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin vasta-aineet

Yhteensä 13 tutkimushenkilölle 83:sta, jotka osallistuivat keskeiseen tutkimukseen, kehittyi vasta-aine, joka kykeni sitoutumaan rekombinanttiin ihmisen hyaluronidaasiin (rHuPH20) vähintään kerran kliinisen tutkimuksen aikana. Nämä vasta-aineet eivät pystyneet neutraloimaan rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia. Temporaalista yhteyttä haittavaikutusten ja anti-rHuPH20-vasta-aineiden esiintymisen välillä ei voitu osoittaa. Haittavaikutusten vaikeusaste ei kasvanut potilailta, joilla kehittyi vasta-aineita rekombinanttiin ihmisen hyaluronidaasiin.

Haittavaikutustaulukko

HyQvia-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 4 kliinisessä tutkimuksessa (160602, 160603, 160902 ja 161101), joihin osallistui 124 PID-potilasta. Potilaat saivat yhteensä 3 202 infuusiota.

Seuraavan taulukon sisältö on esitetty MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen (SOC- ja suositeltu termi -tasot) mukaan.

Infuusiokohtainen esiintyvyys on luokiteltu seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<u>HyQvia-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset</u>				
<u>MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)</u>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsan kipu ja arkuus), ripuli		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Paikallisreaktiot (yhteensä) ^a : infuusiokohdan kipu (mukaan lukien epämukavuus, arkuus, nivuskipu)	Paikallisreaktiot (yhteensä): infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan turvotus (mukaan lukien paikallinen turvotus ja ödeema) ja infuusiokohdan kutina (mukaan lukien vulvovaginaalinen kutina) kuume, asteeniset tilat (mukaan lukien heikkous, väsymys, letargia ja huonovointisuus)	Paikallisreaktiot (yhteensä): infuusiokohdan värjäytymä, infuusiokohdan mustelma (mukaan lukien hematooma ja verenvuoto), infuusiokohdan massa (mukaan lukien kyhmy), infuusiokohdan kuumotus, infuusiokohdan kovettuma, painovoimainen turvotus tai genitaalialueiden turvotus ^b (mukaan lukien genitaalioedeema, kivespussin turvotus ja vulvovaginaalinen turvotus) ödeema (mukaan lukien perifeerinen ödeema, turvotus), vilunväristykset, liikahikoilu	Polttava tunne
Tutkimukset			Suora Coombsin testi positiivinen	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Myalgia, muskuloskeletaalin rintakipu	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu	

HyQvia-valmisteseen liittyvät haittavaikutukset				
MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>
Hermosto		Päänsärky	Migreeni, huimaus	Parestesia
Iho ja ihonalainen kudus			Eryteema, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, papulaarinen ja makulopapulaarinen ihottuma), kutina ja urtikaria	
Verisuonisto			Korkea verenpaine, verenpaineen nousu	
Munuaiset ja virtsatiet				Hemosiderinuria

^a Seuraavia haittavaikutuksia ei ole lueteltu, vaan ne on laskettu mukaan paikallisten reaktioiden esiintyvyyteen: kuumotus, infuusiokohdan parestesia.

^b Painovoimaista turvotusta tai genitaalialueiden turvotusta havaittiin annettaessa valmistetta vatsan alaneljänneksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi myyntiin tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia (näiden vaikutusten esiintyvyys ei ole tiedossa eikä sitä voi arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella):

infektiot: aseptinen meningiitti

immuunijärjestelmä: yliherkkyys

yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: influenssan kaltainen sairaus, infuusiokohdan vuoto

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi ihon alle annettujen immunoglobuliinipreparaattien käytön yhteydessä on havaittu seuraavia muita haittavaikutuksia:

anafylaktinen sokki, anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, vapina, takykardia, matala verenpaine, punoitus, kalpeus, äärialueiden kylmyys, dyspnea, suun parestesia, kasvojen turvotus, allerginen ihottuma, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, urtikaria injektio kohdassa, ihottuma injektio kohdassa, alaniiniaminotransferaasiarvojen nousu.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Keskeisen kliinisen tutkimuksen aikana havaittuja paikallisia reaktioita olivat lievä infuusiokohdan turvotus (useimpien infuusioiden yhteydessä) infusoitujen suurten määrien vuoksi, mutta yleisesti ottaen niitä ei katsottu haittavaikutuksiksi, elleivät ne aiheuttaneet epämukavuutta. Vain kaksi paikallista haittavaikutustapausta oli vaikeita, infuusiokohdan kipu ja infuusiokohdan turvotus. Kaksi ohimenevää genitaaliturvotustapausta esiintyi, ja niistä toinen katsottiin vaikeaksi, sillä se aiheutui lääkevalmisteen diffuusioidumisesta vatsan infuusiokohdasta. Kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu ihomuutoksia, jotka eivät olisi peruuntuneet tutkimuksen aikana.

Pediatriset potilaat

Keskeiseen tutkimukseen 160603 osallistuneista 24:stä pediatrisesta potilaasta kahdella rHuPH20-vasta-aineiden kokonaispitoisuudet olivat vähintään 1:160. Yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt neutraloivia vasta-aineita.

Eurooppalaisessa vaiheen 4 prospektiivisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin 42:ta pediatrista tutkittavaa (ikä 2 – < 18 vuotta), jotka olivat saaneet aiemmin immunoglobuliinihoitoa (tutkimus 161504). Mitään uusia turvallisuusongelmia ei tunnistettu. Yksikään potilaista ei ollut positiivinen (titteri ≥ 160) sitovien rHuPH20-vasta-aineiden suhteen. HyQvia-valmisteen todettiin olevan turvallinen ja hyvin siedetty primaarista immuunivajasta (PIDD) sairastavilla pediatrisilla tutkittavilla (ikä 2 – < 18 vuotta).

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat turvallisuusprofiilin olevan samanlaisen aikuisilla ja pediatriassa potilailla, mukaan lukien haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys tai vakavuus ja korjautuvuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seuraamuksia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä (ihmisen normaali immunoglobuliini): immuuniseerumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, ihmisen normaali, ATC-koodi: J06BA01

Vaikutusmekanismi

IG 10 % -komponentti tuottaa tämän lääkevalmisteen hoitovaikutuksen. Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi edistää IG 10 %:n dispersiota ja absorptiota.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG) sekä laajakirjoisesti opsonisoivia ja neutralisoivia vasta-aineita tarttuvia aineita vastaan. Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää normaaliväestössä esiintyviä IgG-vasta-aineita. Se valmistetaan yleensä ihmisplasmapoolista, jossa on vähintään 1 000 luovuttajaa. Sen IgG-alaluokkien jakauma on läheisesti suhteessa ihmisen luontaiseen plasmaan. Riittävät ihmisen normaalin immunoglobuliinin annokset voivat palauttaa poikkeavan pienen IgG-pitoisuudet normaalille vaihteluvälille.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on liukoinen rekombinanttimuoto ihmisen hyaluronidaasista, joka lisää ihonalaisen kudoksen läpäisevyyttä väliaikaisella hyaluronaanin depolymerisaatiolla. Hyaluronaani on polysakkaridi, jota löytyy sidekudoksen soluväliaineesta. Sen depolymerisoi luontaisesti esiintyvä hyaluronidaasientsyymi. Toisin kuin soluväliaineen stabiilit rakenteelliset komponentit, hyaluronaanin vaihtuvuus on hyvin nopea; sen puoliintumisaika on noin 0,5 päivää. HyQvia-valmisteen sisältämä rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi toimii paikallisesti. Hyaluronidaasin vaikutukset ovat korjautuvia, ja ihonalaisen kudoksen läpäisevyys palautuu 24–48 tunnin sisällä.

Kliininen teho ja turvallisuus

HyQvia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa (160603), johon osallistui 83 PID-potilasta. Potilaita hoidettiin HyQvialla joko 3 tai 4 viikon hoitovälein yhteensä 12 kuukauden ajan (lyhyen annoksen suurennusjakson jälkeen). HyQvia-annos perustui potilaan aiempaan laskimoon annettuun IG 10 % -hoitoon (320–1 000 mg / kehon painokilo / 4 viikkoa) ja sitä muokattiin yksilöllisesti, mikä varmisti riittävän IgG-pitoisuuden koko tutkimuksen ajan.

Tutkimuksen tulokset osoittivat varmistettujen, akuuttien, vakavien bakteeri-infektioiden esiintyvyydeksi vuodessa 0,025 HyQvia-hoidon aikana (yksipuolisen 99 %:n luottamusvälin

yläraja 0,046). Infektioiden määrä yleensä oli pienempi HyQvia-valmisteen annon aikana kuin niiden kolmen kuukauden aikana, jolloin potilaat saivat laskimoon IG 10 %:a: Vuosittaisen koko infektiomäärän piste-estimaatti oli 2,97 (95 %:n CI: 2,51–3,47) HyQvia-valmisteen osalta ja 4,51 (95 %:n CI: 3,50–5,69) IG 10 % -laskimoinfuusioiden osalta.

Lähes kaikki tutkimushenkilöt pystyivät saavuttamaan saman annosvälin HyQvialla kuin mitä heillä oli laskimoinfuusioissa. 78/83 (94 %) tutkimushenkilöistä saavutti saman 3 tai 4 viikon annostuksen, kun taas yksi pienensi annostusvälin neljästä kolmeen viikkoon, yksi neljästä kahteen viikkoon ja yksi kolmesta kahteen viikkoon (2 tutkimushenkilöä keskeytti annoksen suurennusjakson aikana).

HyQvia-valmisteen osalta infuusiokohtien mediaanimäärä kuukaudessa oli 1,09, mikä on hieman pienempi kuin tässä tutkimuksessa käytetty IG 10 %:n laskimoinfuusiokohtien mediaanimäärä (1,34) ja merkittävästi pienempi kuin IG 10 %:n ihon alle antamista tutkineen tutkimuksen infuusiokohtien mediaanimäärä (21,43).

66 keskeisen vaiheen 3 kliinisen tutkimuksen päättäneitä potilasta osallistui jatkotutkimukseen (160902), jossa arvioitiin HyQvia-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehokkuutta PID:n hoidossa. PID-potilaiden yhteenlaskettu altistus aika molemmista tutkimuksista oli kaikkiaan 187,69 potilasvuotta. Aikuispotilaiden pisin altistus oli 3,8 vuotta ja pediatrien potilaiden 3,3 vuotta.

Pediatriset potilaat

HyQvia-valmistetta arvioitiin keskeisissä tutkimuksissa 24 pediatrisella potilaalla, joista 13 oli iältään 4 – < 12 vuotta ja 11 iältään 12 – < 18 vuotta. Potilaita hoidettiin enintään 3,3 vuotta, ja yhteenlaskettu turvallisuuskokemus vastaa 48,66 potilasvuotta (ks. kohta Kliininen teho ja turvallisuus). Merkittäviä eroja HyQvia-valmisteen farmakodynaamisissa vaikutuksissa, tehossa tai turvallisuudessa ei havaittu pediatrien potilaiden ja aikuisten välillä. Ks. kohdat 4.2 ja 4.8.

HyQvia-valmistetta arvioitiin vaiheen 4 kontrolloimattomassa monikeskustutkimuksessa 42 pediatrisella tutkittavalla (ikä 2 – < 18 vuotta), jotka olivat saaneet aiemmin immunoglobuliinihoitoa. Mitään uusia turvallisuusongelmia ei tunnistettu primaarista immuunivajausta (PIDD) sairastavilla pediatrisilla tutkittavilla HyQvia-hoidon jälkeen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset HyQvia-valmisteen käytöstä primaarisen immuunipuutoksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä korvaushoidon mallina (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun HyQvia-valmistetta on annettu ihon alle, seerumin IgG-huippupitoisuudet saavutetaan saajan verenkierrassa noin 3–5 päivän jälkeen.

HyQvia-valmisteen kliinisen tutkimuksen tiedot osoittavat, että seerumin IgG-pohjapitoisuuksia voidaan pitää yllä annoksilla 320–1000 mg/painokilo/4 viikkoa annettuna 3 tai 4 viikon välein.

HyQvia-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui vähintään 12 vuoden ikäisiä PID-potilaita. Farmakokineettiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa verrattuna samasta tutkimuksesta saatuihin IG 10 %:n laskimoinfuusiotietoihin.

IgG ja IgG-kompleksit rikkoutuvat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

HyQvia-valmisteen farmakokineettiset parametrit verrattuna IG 10 %:n laskimoinfuusioon		
Parametri	HyQvia Mediaani (95 %:n CI) N = 60	IVIG, 10 % Mediaani (95 %:n CI) N = 68

C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4–11,2)	10,1 (9,5–10,9)
AUC/viikko [g*päivät/l]	90,52 (83,8–98,4)	93,9 (89,1–102,1)
T _{max} [päivää]	5,0 (3,3–5,1)	0,1 (0,1–0,1)
Ilmeinen puhdistuma tai puhdistuma [ml/kg/vrk]	1,6 (1,4–1,79)	1,4 (1,2–1,4)
Terminaalinen puoliintumisaika [päivää]	45,3 (41,0–60,2)	35,7 (32,4–40,4)

Pediatriset potilaat

HyQvia-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu eroja aikuisten ja pediatristen potilaiden plasman IgG-pohjapitoisuuksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmiselimistön normaaleja aineita.

IG 10 %:n turvallisuus on osoitettu useissa ei-kliinisissä tutkimuksissa. Farmakologista turvallisuutta ja toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläinkokeet ovat mahdottomia toteuttaa heterologisiin proteiineihin reagoivien vasta-aineiden induktion ja kehittymisen aiheuttaman häiriön vuoksi.

Pitkäkestoisia, rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin mahdollista karsinogeenista tai mutageenista vaikutusta arvioivia eläinkokeita ei ole tehty. Hiirillä, kaniineilla ja cynomolgus-apinoilla, jotka altistettiin ihmisen hyaluronidaasiin ja lajispesifiin hyaluronidaasiin sitoutuville vasta-aineille, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Peruuntuvia hedelmällisyysvaikutuksia on havaittu uros- ja naarasmarsuilla, jotka on immunisoitu tuottamaan vasta-aineita hyaluronidaasille. Hyaluronidaasin vasta-aineet eivät kuitenkaan vaikuttaneet hiirten, kaniinien, lampaiden tai cynomolgus-apinan lisääntymiseen immunisaation jälkeen. Rekombinanttiin ihmisen hyaluronidaasiin sitoutuvien vasta-aineiden vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IG, 10 %) sisältävä injektioipullo

Glysiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20) sisältävä injektioipullo

Natriumkloridi

Dinatriumvetyfosfaatti

Ihmisen albumiini

Etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA) -dinatrium

Kalsiumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IG, 10 %) sisältävä injektiopullo

25, 50, 100, 200 tai 300 ml liuosta injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia).

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20) sisältävä injektiopullo

1,25, 2,5, 5, 10 tai 15 ml liuosta injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (klorobutylikumia).

Pakkauskoko:

Yksi IG 10 %:tä sisältävä injektiopullo ja yksi rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävä injektiopullo kahden injektiopullon yksikössä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on lämmitettävä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Lämmityslaitteita, kuten mikroaaltouunia, ei saa käyttää.

IG 10 % on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on kirkas ja väritön liuos.

Injektiopullot on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia, ei saa käyttää.

Ei saa ravistaa.

HyQvia-valmisteen komponentteja ei saa sekoittaa ennen antamista.

Aukollisia injektiopullon käyttölaitteita ei saa käyttää rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin ottamiseen injektiopulloista.

HyQvia-valmisteen valmistelussa ja annossa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Mikäli halutun infuusioannoksen saavuttamiseen tarvitaan useampi kuin yksi injektiopullo IG 10 %:a ja rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia, IG 10 % ja/tai rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on valmistettava erikseen sopivissa liuossäiliöissä ennen antamista. Osittain käytetyt injektiopullot on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 toukokuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8 tammikuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen HyQvia-valmisteen markkinoille tuontia (mikäli oleellinen) tai käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ohjelman sisällöstä ja muodosta, tiedotusvälineet ja jakelukanavat mukaan lukien, sekä mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusmateriaalien tarkoituksena on varmistaa HyQvia-valmisteen ja sen apuaineiden oikea antojärjestys lääkitysvirheiden riskin pienentämiseksi kotihoidossa olevien potilaiden osalta.

Myyntiluvan haltijan (MAH) on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa HyQvia on markkinoilla, seuraavat koulutusmateriaalit annetaan kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille, joiden odotetaan käyttävän HyQvia-valmistetta, tai että ne ovat kaikkien näiden terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden saatavilla:

- **lääkärin koulutusmateriaalit**
- **potilaan tietopaketti.**

Lääkärin koulutusmateriaalit:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisen opas.

Terveydenhuollon ammattilaisen opas:

- Tietoa HyQvia-valmisteesta, mukaan lukien valmisteyhteenvedon mukainen hyväksytty käyttöaihe.
- Yksityiskohtainen kuvaus HyQvia-valmisteen infusoinnista mekaanisella lääkeannostelijalla (ruiskuohjaimella) ja elektronisella lääkeannostelijalla (peristalttisella infuusiopumpulla) ja huomautukset asioista, joita potilaalle on erityisesti korostettava prosessin kussakin vaiheessa:
 - HyQvia-valmisteen asianmukainen valmistelu ja anto (ts. rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (HY) sisältävä injektio-pullo on infusoitava ennen 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IG) sisältävää injektio-pulloa)
 - aseptisen tekniikan noudattaminen
 - mahdollisten haittavaikutusten varhaisten merkkien tunnistaminen (esim. infuusiokohdan paikalliset reaktiot, allergistyyppiset yliherkkyysoireet) ja toimenpiteet, joihin tulee ryhtyä reaktioiden ilmetessä, ja milloin on otettava yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.
- Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä pyydetään osoittamaan koulutuksen antavalle terveydenhuollon ammattilaiselle, että he osaavat antaa HyQvia-valmisteen asianmukaisesti. Oikea tekniikka on tarkistettava säännöllisesti.
- Huomautus siitä, että haittavaikutusten, kuten infuusioon liittyvien reaktioiden ja allergistyyppisten yliherkkyysoireiden, raportoiminen on tärkeää.

Potilaan tietopaketti:

- pakkausseloste
- potilaan / potilaan hoitajan opas
- infuusiopäiväkirja

- **Potilaan / potilaan hoitajan opas:**
 - Yksityiskohtainen, vaiheittainen kuvaus HyQvia-infuusion asianmukaisesta valmistelusta ja oikeasta antotekniikasta
 - Yksityiskohtainen kuvaus infuusion antamisesta itse ja HyQvia-infuusion antamisesta mekaanisella ja elektronisella lääkeannostelijalla
 - Kuvaus HyQvia-valmisteen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä, kuten: infuusiokohdan paikalliset reaktiot ja allergistyyppiset yliherkkyysoireet (merkit ja oireet)
 - Suositukset HyQvia-hoitoon liittyvien mahdollisten haittavaikutusten hoidosta ja siitä, milloin on otettava yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen
 - Huomautus siitä, että haittavaikutusten raportointi on tärkeää, sekä ohjeet niiden raportointiin
 - Verkkosivustolla on klikattavia animaatioita, joissa antoprosessi käydään potilaan kanssa läpi vaihe vaiheelta
- **Infuusiopäiväkirja:**
 - Infuusiopäiväkirjaan kirjataan kellonaika, päiväys, annos, infuusiokohdan sijainti ja kaikki potilaalla mahdollisesti esiintyvät reaktiot
 - Infuusiopäiväkirja sisältää myös kuvauksen tarvittavista varotoimista, joilla minimoidaan HyQvia-valmisteen käyttöön liittyvät mahdolliset haittavaikutukset
 - Infuusiopäiväkirja helpottaa potilaan terveydentilan säännöllistä seuranta ja terveydenhuollon ammattilaisen kanssa käytäviä keskusteluja

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G JA 30 G)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HyQvia 100 mg/ml infuusioneste, liuos, ihon alle
ihmisen normaali immunoglobuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Ihmisen normaali immunoglobuliini, injektiopullo: 100 mg/ml, vähintään 98 % IgG:tä
Immunoglobuliini A:ta (IgA) on enintään 140 mikrogrammaa/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia, sisältävä injektiopullo: glysiini, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävä injektiopullo. Natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti, ihmisen albumiini, etyleenidiamiinitetraetikkahappodinatrium, kalsiumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos, ihon alle

1 injektiopullo ihmisen normaalia immunoglobuliinia
2,5 g / 25 ml
5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml
30 g / 300 ml

1 injektiopullo rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia
1,25 ml
2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.
Kahden injektiopullon sisältöä ei saa sekoittaa ennen antamista.
Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on infusoitava ensin.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HyQvia 100 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI IHMISEN NORMAALI IMMUNOGLOBULIINI
(5 G, 10 G, 20 G JA 30 G)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HyQvia 100 g/ml infuusioneste ihon alle
ihmisen normaali immunoglobuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Immunoglobuliini: 100 mg/ml, väh. 98 % IgG:tä
Immunoglobuliini A:ta (IgA) on enintään 140 mikrogrammaa/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste ihon alle.

1 injektiopullo

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Infusoi toisena.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI IHMISEN NORMAALI IMMUNOGLOBULIINI (2,5 G)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HyQvia 100 mg/ml infuusioneste ihon alle
ihmisen normaali immunoglobuliini
Vain ihon alle.

2. ANTOTAPA

Infusoi toisena.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 g / 25 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI REKOMBINANTTI IHMISEN HYALURONIDAASI
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HyQvia-infuusioneste ihon alle
hyaluronidaasi
Vain ihon alle.

2. ANTOTAPA

Infusoi ensin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI REKOMBINANTTI IHMISEN HYALURONIDAASI
(1,25 ML)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HyQvia-infuusioneste ihon alle
hyaluronidaasi
Vain ihon alle.

2. ANTOTAPA

Infusoi ensin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,25 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

HyQvia 100 mg/ml infuusioneste, liuos, ihon alle ihmisen normaali immunoglobuliini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä HyQvia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät HyQvia-valmistetta
3. Miten HyQvia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. HyQvia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä HyQvia on ja mihin sitä käytetään

Mitä HyQvia on

HyQvia sisältää kahta infuusionestettä, liuosta, annettavaksi (tiputuksena) ihon alle. Se toimitetaan pakkauksessa, jossa on yksi injektiopullo 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia (vaikuttava aine) ja yksi injektiopullo rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (aine, joka auttaa 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia pääsemään vereesi).

10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliini kuuluu ihmisten normaalien immunoglobuliinien lääkeluokkaan. Immunoglobuliineja kutsutaan myös vasta-aineiksi, ja niitä esiintyy terveiden ihmisten veressä. Vasta-aineet ovat osa immuunijärjestelmää (elimistön luonnollista puolustusta) ja ne auttavat elimistöäsi taistelemaan infektioita vastaan.

Miten HyQvia toimii

Immunoglobuliini-injektiopullon sisältö on valmistettu terveiden ihmisten verestä. Lääke toimii täsmälleen samalla tavalla kuin veressä luontaisesti esiintyvät immunoglobuliinit. Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on proteiini, joka helpottaa immunoglobuliinien infusoimista (tiputuksena) ihon alle sekä sitä, että ne saavuttavat verisuonistosi.

Mihin HyQvia-valmistetta käytetään

HyQvia-valmistetta käytetään potilaille, joilla on heikko immuunijärjestelmä ja riittämättömästi vasta-aineita veressä ja jotka siksi saavat usein infektioita. HyQvia-valmisteen säännölliset ja riittävät annokset voivat suurentaa veresi poikkeavan pieniä immunoglobuliinipitoisuuksia normaalitasolle (korvaushoito).

HyQvia-valmistetta määrätään korvaushoitona potilaille, joilla ei ole riittävästi vasta-aineita, mukaan lukien seuraavat ryhmät:

- potilaat, jotka eivät synnynnäisesti kykene tuottamaan vasta-aineita (primaari immuunivajavuusoireyhtymä) tai heidän kykynsä siihen on heikentynyt
- potilaat, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita immuunijärjestelmän heikennyttyä muiden sairauksien tai hoitojen vuoksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät HyQvia-valmistetta

Älä injektoida tai infusoi HyQvia-valmistetta

- jos olet allerginen immunoglobuliineille, hyaluronidaasille, rekombinantille hyaluronidaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6, ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”).
- jos sinulla on immunoglobuliinin A (IgA) vasta-aineita veressäsi. Tämä voi tapahtua, jos sinulla on IgA:n puutos. Koska HyQvia sisältää pieniä määriä IgA:ta, sinulla voi olla allerginen reaktio.
- verisuoneen (laskimoon).

Varoitukset ja varotoimet

Seuraavat varoitukset ja varotoimet on otettava huomioon, ennen kuin saat tai käytät HyQvia-valmistetta. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tiedot rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin pitkäkestoisen käytön vaikutuksista raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ovat rajalliset. HyQvia-valmistetta saavat käyttää raskaana olevat tai imettävät naiset vasta keskusteltuaan asiasta lääkärinsä kanssa.

Allergiset reaktiot

Voit olla allerginen immunoglobuliineille tietämättä sitä. Allergiset reaktiot, kuten äkillinen verenpaineen lasku tai anafylaktinen sokki (nopea verenpaineen lasku ja muut oireet, kuten kurkun turvotus, hengitysvaikeudet ja ihottuma), ovat harvinaisia, mutta niitä esiintyy ajoittain, vaikkei sinulla ole aiemmin ollut ongelmia samanlaisten hoitojen kanssa. Sinulla on suurempi allergisten reaktioiden vaara, jos sinulla on sekä IgA-puutos että anti-IgA-vasta-aineita. Näiden allergisten reaktioiden merkkejä ja oireita ovat

- huimaus tai pyöräytys
- ihottuma ja kutina, suun tai kurkun turvotus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna
- epänormaali syke, rintakipu, huulten tai sormien tai varpaiden sinisyys
- näön sumeneminen.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle HyQvia-infuusion aluksi hitaasti ja seuraa sinua tarkasti ensimmäisten infuusioiden aikana, jotta kaikki allergiset reaktiot voidaan havaita ja hoitaa välittömästi.

- ▶ Jos havaitset jonkin seuraavista merkeistä infuusion aikana, kerro lääkärillesi tai sairaanhoitajalle välittömästi. Hän päättää, hidastetaanko infuusionopeutta vai lopetetaanko infuusio kokonaan.

Infuusionopeus

On hyvin tärkeää infusoida lääkettä oikealla nopeudella. Lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo sinua sopivasta infuusionopeudesta, kun infusoi HyQvia-valmistetta kotona (ks. Kohta 3, ”Miten HyQvia-valmistetta käytetään”).

Seuranta infuusion aikana

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin, jos

- saat HyQvia-valmistetta ensimmäisen kerran
- olet saanut aiemmin toista immunoglobuliinia ja lääkevalmisteesi on vaihdettu HyQvia-valmisteseen
- on kulunut pitkä aika (esim. yli 2 tai 3 infuusioväliä) siitä, kun viimeksi sait HyQvia-valmistetta.
 - ▶ Sellaisissa tapauksissa sinua seurataan tarkasti ensimmäisen infuusion ajan ja ensimmäisen tunnin ajan infuusion lopettamisen jälkeen.

Kaikissa muissa tapauksissa sinua on seurattava infuusion ajan ja vähintään 20 minuuttia sen jälkeen, kun olet saanut HyQvia-valmistetta ensimmäisissä infuusioissa.

Kotihoito

Ennen kuin aloitat kotihoidon, sinulla on oltava avustaja. Sinut ja avustajasi koulutetaan havaitsemaan varhaiset haittavaikutusten merkit, erityisesti allergisten reaktioiden merkit. Avustaja auttaa sinua mahdollisten haittavaikutusten havaitsemisessa. Tarkkaile infuusion aikana haittavaikutusten ensimmäisiä merkkejä (lisätiedot, ks. kohta 4, ”**Mahdolliset haittavaikutukset**”).

- ▶ Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, sinun tai avustajan on keskeytettävä infuusio heti ja otettava yhteys lääkäriin.
- ▶ Jos sinulla esiintyy vakavia haittavaikutuksia, mene heti päivystyspoliklinikalle.

Paikallisten infektioiden leviäminen

Älä infusoi HyQvia-valmistetta infektoituneelle tai punaiselle turvonneelle alueelle tai sen ympärille, koska se voi aiheuttaa infektion leviämisen.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ihon pitkäkestoisia (kroonisia) muutoksia. Kaikki pitkäkestoiset tulehdukset, kyhmyt tai tulehdukset, joita ilmenee infuusiokohdassa ja jotka kestävät muutamaa päivää pidempään on ilmoitettava lääkärille.

Vaikutukset verikokeisiin

HyQvia sisältää useita erilaisia vasta-aineita, joista jotkut voivat vaikuttaa verikokeisiin (serologisiin kokeisiin).

- ▶ Kerro lääkärille HyQvia-hoidostasi ennen mitään verikokeita.

Tietoa HyQvia-valmisteen lähdemateriaalista

HyQvia-valmisteen 10-prosenttinen ihmisen normaali immuuniglobuliini ja ihmisen seerumin albumiini (rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin ainesosa) on tuotettu ihmisen plasmasta (veren nestemäisestä osasta). Kun lääke valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, infektioiden siirtymistä potilaille estetään tietyillä toimenpiteillä. Näitä ovat

- veren ja plasman luovuttajien valitseminen tarkoin, jotta heidän joukossaan ei olisi mahdollisia taudinkantajia ja
- kunkin luovutuksen ja plasmapoolien testaaminen virusten/infektioiden merkkien varalta.

Veri- ja plasmavalmisteiden valmistusvaiheissa inaktivoidaan tai poistetaan viruksia. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täydellisesti sulkea pois tarttuvien taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

HyQvia-valmisteen valmistuksessa käytetyt menetelmät tehoavat vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen ja hepatiitti C -virukseen, sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen ja parvovirukseen B19.

Immunoglobuliineja ei ole liitetty hepatiitti A- tai parvovirus B19 -infektioihin, todennäköisesti koska HyQvia sisältää näihin infektioihin vasta-aineita ja ne suojaavat infektioilta.

Aina kun käytät HyQvia-valmistetta, kirjaa seuraavat tiedot infuusiopäiväkirjaan:

- antopäivämäärä
- lääkkeen eränumero
- injektoitu määrä, virtausnopeus, infuusiokohtien määrä ja sijainti.

Lapset ja nuoret

Käyttöaiheet, annokset ja infuusiotiheys ovat lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) samat kuin aikuisille.

Muut lääkevalmisteet ja HyQvia

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Rokotteet

HyQvia voi heikentää joidenkin eläviä viruksia sisältävien rokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, vesirokko- ja sikotautirokotteiden tehoa. Sen vuoksi HyQvia-valmisteen annon jälkeen voi joutua odottamaan jopa 3 kuukautta, ennen kuin voi saada tiettyjä rokotteita.

Tuhkarokkorokotuksessa odotusaika voi olla jopa 1 vuosi HyQvia-valmisteen annon jälkeen.

- Kerro rokottavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle HyQvia-hoidostasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Potilailla voi ilmetä haittavaikutuksia (esimerkiksi huimausta tai pahoinvointia) HyQvia-hoidon aikana, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos näin käy, odota, kunnes reaktiot ovat hävinneet.

HyQvia sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 5,0–60,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävä HyQvia-injektiopullo. Tämä vastaa 0,25–3 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. IG 10 % -komponentin voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten HyQvia-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

HyQvia on annettava infuusiona ihon alle.

HyQvia-hoidon aloittaa lääkäri tai sairaanhoitaja, mutta voit ehkä käyttää lääkettä kotona, kun olet saanut ensimmäiset muutamat infuusiot lääketieteellisessä valvonnassa ja sinä (ja/tai avustajasi) on koulutettu asianmukaisesti. Sinä ja lääkärisi päätätte yhdessä, voitko käyttää HyQvia-valmistetta kotona. Älä aloita HyQvia-hoitoa kotona, ennen kuin olet saanut täydelliset ohjeet.

Annostus

Lääkäri laskee sinulle oikean annoksen painosi, mahdollisesti saamasi aiemman hoidon ja hoitoon esiintyvän vasteesi perusteella. Suositeltu aloitusannos on sellainen, joka antaa 400–800 mg vaikuttavaa ainetta / painokilo / kuukausi. Alussa saat neljänneksen tästä annoksesta 1 viikon välein. Annos suurennetaan asteittain suuremmaksi 3–4 viikon välein seuraavissa infuusioissa. Joskus lääkäri voi suositella, että suuremmat annokset jaetaan ja annetaan kahteen kohtaan samalla kertaa. Lääkäri voi myös muuttaa annostasi hoitovasteesi perusteella.

Hoidon aloittaminen

Hoitosi aloittaa lääkäri tai sairaanhoitaja, jolla on kokemusta sellaisten potilaiden hoitamisesta, joilla on heikko immuunijärjestelmä, sekä potilaiden kotihoidon ohjaamisesta. Sinua tarkkaillaan huolellisesti koko infuusion ajan ja vähintään 1 tunti infuusion lopettamisen jälkeen, jotta tiedetään, kuinka hyvin siedät lääkettä. Aluksi lääkäri tai sairaanhoitaja käyttää hidasta infuusionopeutta ja suurentaa sitä asteittain ensimmäisen infuusion ja seuraavien infuusioiden aikana. Kun lääkäri tai sairaanhoitaja on löytänyt sinulle sopivan annoksen ja infuusionopeuden, voit ehkä saada luvan kotihoidon aloittamiseen.

Kotihoito

Sinulle neuvotaan seuraavat asiat:

- bakteerittomat (aseptiset) infuusiotekniikat
- elektronisen lääkeannostelijan (peristalttisen infuusiopumpun) tai mekaanisen lääkeannostelijan (ruiskuohjaimen) käyttö (tarvittaessa)
- infuusiopäiväkirjan pitäminen
- vakavien haittavaikutusten hoitamistoimet.

Sinun täytyy huolellisesti seurata lääkärin ohjeita annoksesta, infuusionopeudesta ja HyQvia-valmisteen infusointiaikataulusta, jotta hoito toimii sinulle.

Väli/ minuutit	< 40 kg:n painoiset tutkimushenkilöt		≥ 40 kg:n painoiset tutkimushenkilöt	
	Kaksi ensimmäistä infuusiota (ml/tunti/ infuusiokohta)	Seuraavat 2–3 infuusiota (ml/tunti/ infuusiokohta)	Kaksi ensimmäistä infuusiota (ml/tunti/ infuusiokohta)	Seuraavat 2–3 infuusiota (ml/tunti/ infuusiokohta)
10 minuuttia	5	10	10	10
10 minuuttia	10	20	30	30
10 minuuttia	20	40	60	120
10 minuuttia	40	80	120	240
Infuusion loppuosa	80	160	240	300

Jos infuusiokohdassa ilmenee vuotoa

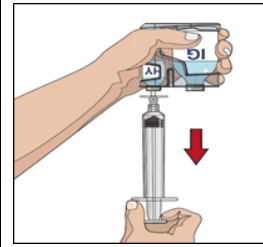
Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, voisiko jokin muu neulakoko sopia sinulle paremmin. Kaikki neulakoon muutokset pitää toteuttaa hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Jos käytät enemmän HyQvia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos kuitenkin epäilet, että käytit enemmän HyQvia-valmistetta kuin sinun pitäisi, keskustele mahdollisimman nopeasti lääkärin kanssa.

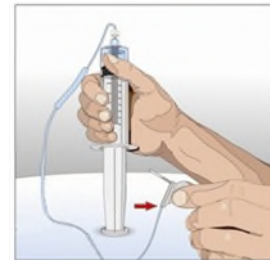
6. Valmistele rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin injektiopullo (HY):

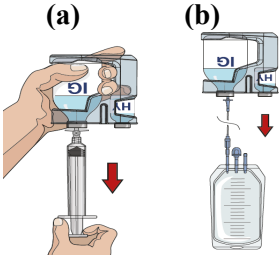
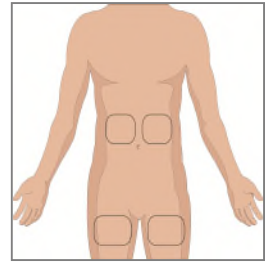

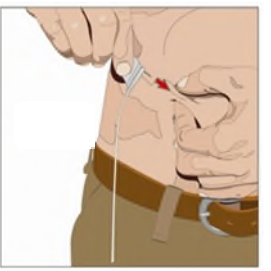
- Poista pienempi steriili ruisku pakkauksesta ja kiinnitä se lääkkeenottokanyyliin tai neulaan (laitteeseen).
- Vedä mäntää taakse ja täytä pienempi ruisku HY-injektiopullo(i)ssa olevaa rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia vastaavalla määrällä ilmaa.
- Poista neulan/lääkkeenottokanyylin korkki.
- Aseta neulan/lääkkeenottokanyylin kärki injektiopullon tulpan keskelle ja paina suoraan alaspäin. Paina ilma injektiopulloon.
- Käännä injektiopullo ylösalaisin niin, että neula/lääkkeenottokanyyli pysyy injektiopullossa. Ruiskun kärki osoittaa ylöspäin.
- Vedä kaikki rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi ruiskuun.
- Toista vaihe 6, jos tarvitset annostasi varten enemmän kuin yhden injektiopullon rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.
- Jos mahdollista, yhdistä kaikki tarvittava rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi samaan ruiskuun.
- Osoita ruiskun kärki ylöspäin ja poista kaikki ilmakuplat naputtamalla ruiskua sormellasi. Poista jäljelle jäänyt ilma painamalla mäntää hitaasti ja huolellisesti.


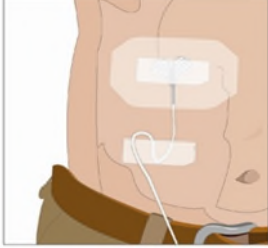
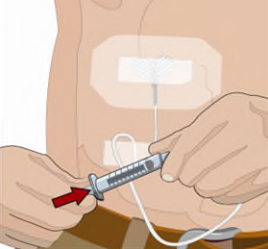
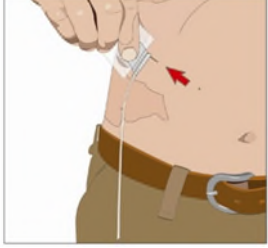


7. Valmistele neulasarja käytettäväksi rekombinantin ihmisen hyaluronidaasiannoksen (HY) kanssa:

- Kiinnitä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävä ruisku neulasarjaan.
- Poista ilma painamalla pienemmän ruiskun mäntää ja täytä neulasarja neulan siivekkeihin asti rekombinantilla ihmisen hyaluronidaasilla.
 - *Huomautus:* Lääkäri tai sairaanhoitaja voi suositella Y-liittimen tai muun neulasarjakokoonpanon käyttämistä (useampaan kuin yhteen kohtaan).



<p>8. Valmistele 10-prosentin ihmisen normaali immunoglobuliini-injektiopullo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valmistaudu siirtämään HyQvia-valmisteen 10-prosenttista ihmisenimmunoglobuliinia sisältävä komponentti pyyhkimällä kumpikin tulppa alkoholilla kostutetulla puhdistuslapulla, mikäli niin ohjeistetaan, ja anna kuivua (vähintään 30 sekuntia). • HyQvia-valmisteen 10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliini voidaan infusoida joko <ul style="list-style-type: none"> o siirtämällä injektiopullojen sisältö joko suurempaan ruiskuun (a) tai infuusiopussiin (b) lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti käytettävän lääkeannostelijan mukaan tai käyttämällä sisältö suoraan IG-injektiopullostta. Aseta infuusioletkuston piikki tai piikki ja tyhjennysneula 10-prosenttisen ihmisen normaalin immunoglobuliinin injektiopulloon (-pulloihin). Täytä infuusioletkusto ja aseta se sivuun, kunnes rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on annettu. • Jos tarvitset koko annokseen enemmän kuin yhden injektiopullon, työnnä piikki seuraaviin injektiopulloihin, kun ensimmäisen injektiopullon sisältö on annettu kokonaan. 	 <p>(a) and (b) diagrams illustrating the administration of HyQvia. (a) shows a syringe being used to draw the medication from a vial. (b) shows the medication being administered through an infusion pump into a bag.</p>
<p>9. Valmistele lääkeannostelija: Noudata valmistajan ohjeita lääkeannostelijan valmistelusta.</p>	
<p>10. Valmistele infuusiokohta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valitse infuusiokohta (tai -kohdat) joko keski- tai ylävatsasta tai reidestä. Katso kuvasta infuusiokohtien sijainnit. <ul style="list-style-type: none"> o Valitse kohdat vastakkaisilta puolilta kehoa, jos sinua on neuvottu infusoimaan kahteen kohtaan yli 600 ml:n annokset. • Vältä luualueita, näkyviä verisuonia, arpia ja tulehtuneita tai infektoituneita alueita. • Vaihda infuusiokohtaa valitsemalla vastakkaiset puolet kehosta tulevissa infuusioissa. • Jos lääkäri tai sairaanhoitaja niin neuvoo, puhdista infuusiokohdat alkoholipyyhkeellä. Anna kuivua (vähintään 30 sekuntia). 	  <p>Two diagrams illustrating the location of infusion sites. The top diagram shows a human torso with two rectangular boxes on the abdomen indicating the preferred sites. The bottom diagram shows a close-up of a hand cleaning a site on the abdomen with a white pad.</p>
<p>11. Neulan asettaminen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poista neulansuojus. Tartu tukevasti ihoon ja purista ainakin 2 – 2,5 cm sormien väliin. • Työnnä neulaa siivekkeisiin asti nopealla liikkeellä suoraan ihoon 90 asteen kulmassa. Neulan siivekkeiden pitäisi asettua ihoa vasten. • Kiinnitä neula paikoilleen steriilillä teipillä. • Toista tämä vaihe, jos sinulla on toinen infuusiokohta. 	<p>90 asteen kulmassa ihoon</p>  <p>A diagram showing a hand holding a needle and inserting it into the skin at a 90-degree angle. The needle is shown with its wings spread against the skin.</p>

<p>12. Tarkista neulan oikea sijoitus ennen infuusion aloittamista, jos lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo tekemään niin.</p>	
<p>13. Kiinnitä neula ihoon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kiinnitä neula(t) paikoilleen asettamalla steriili puhdas laastari neulan päälle. • Tarkista infuusiokohta (-kohdat) ajoittain infuusion aikana neulan irtoamisen tai vuodon varalta. 	
<p>14. Anna rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi-infuusio ensin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paina rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävän pienemmän ruiskun mäntää hitaasti yhdessä infuusiokohdassa alkunopeudella 1–2 ml/min ja suurena nopeutta sietokyvyn mukaan. • Jos käytät lääkeannostelijaa, valmistele lääkeannostelija infusoimaan rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia alkunopeudella 60–120 ml/tunti ja suurena nopeutta sietokyvyn mukaan. 	
<p>15. Anna 10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliini: Kun olet infusoinut kaiken rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin pienemmästä ruiskusta, poista ruisku neulasarjan kannasta. Kiinnitä infuusioletkusto tai suurempi ruisku, jossa on 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia, neulasarjaan. Anna 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia lääkeannostelijalla lääkärin tai sairaanhoitajan määräämällä nopeudella ja aloita infuusio.</p>	
<p>16. Huuhtelev infuusioletkusto, kun infuusio on päättynyt, jos lääkäri tai sairaanhoitaja on niin neuvonut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos lääkäri tai sairaanhoitaja niin neuvoo, kiinnitä keittosuolaliuospusi infuusioletkustoon/neulasarjaan, jotta 10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliini työntyy neulan siivekkeihin asti. 	
<p>17. Irrota neulasarja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poista neulasarja löysäämällä sidosta kaikista reunoista. • Vedä neulan siivekkeitä suoraan ylös ja ulospäin. • Paina varovasti pieni sideharsonpalanen neulan sijoituskohtaan ja peitä se suojasidoksella. • Hävitä neula(t) riskijäteastiaan. <ul style="list-style-type: none"> o Hävitä riskijäteastia astiassa olevien ohjeiden mukaan tai ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. 	

<p>18. Kirjaa infuusio muistiin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poista HyQvia-injektiopullon irrotettava etiketti, jossa on valmisteen eränumero ja viimeinen käyttöpäivämäärä, ja kiinnitä etiketti infuusiopäiväkirjaan. • Kirjoita muistiin päivämäärä, aika, annos, infuusiokohta (-kohdat) (kohtien vaihtamisen avuksi) ja kaikki infuusion jälkeen ilmenneet reaktiot. • Hävitä käyttämätön valmiste injektiopullossa ja kertakäyttöiset tarvikkeet lääkärin tai sairaanhoitajan suositusten mukaisesti. • Ota yhteyttä lääkäriin saamiesi seurantaohjeiden mukaan. 	
---	--

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tiettyjä haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä, vilunväristyksiä tai särkyä, voidaan vähentää hidastamalla infuusionopeutta.

Vakavat haittavaikutukset

HyQvia-valmisteen kaltaiset lääkeinfuusiot voivat ajoittain aiheuttaa vakavia, mutta harvinaisia allergisia reaktioita. Verenpaineesi voi laskea äkillisesti. Yksittäisissä tapauksissa on esiintynyt myös anafylaktista sokkia. Lääkärit tietävät näistä mahdollisista haittavaikutuksista ja seuraavat sinua ensimmäisten infuusioiden aikana ja niiden jälkeen.

Tyypillisiä merkkejä tai oireita ovat: huimaus tai pyörrytys, ihottuma ja kutina, suun tai kurkun turvotus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, epänormaali syke, rintakipu, huulten tai sormien tai varpaiden sinisyys, näön sumeneminen.

- Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin näistä merkeistä infuusion aikana.
- Kun käytät HyQvia-valmistetta kotona, sinun on otettava infuusio määritetyn sellaisen avustajan läsnä ollessa, joka auttaa sinua tarkkailemaan itseäsi allergisten reaktioiden varalta, pysäyttämään infuusion ja hankkimaan apua tarvittaessa.
- Katso myös tämän pakkausselosteen kohdasta 2 tietoa allergisten reaktioiden vaarasta ja HyQvia-valmisteen käytöstä kotona.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (esiintyvyys yli 1:ssä infuusiossa 10:stä):

Infuusiokohdan kipu, lievä tai keskivaikea epämukavuus ja aristus. Nämä reaktiot yleensä häviävät muutamassa päivässä.

Yleiset haittavaikutukset (esiintyvyys jopa 1:ssä infuusiossa 10:stä):

Infuusiokohdan reaktiot: Näitä ovat punoitus, turvotus, kutina, kovettuma ja ihottuma infuusiokohdassa. Nämä reaktiot yleensä häviävät muutamassa päivässä. Päänsärky, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, lihas- tai nivelkipu, rintakipu, kuume, heikotus tai huonovointisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvyys enintään 1:ssä infuusiossa 1 00:sta):

Vilunväristykset, migreeni, verenpaineen nousu, pyörrytys, vatsan turvotus, ihottuma / allerginen ihottuma / punoitus, kutina, rinta-, käsivarsi- ja/tai säärikipu, sukupuolielinten turvotus (aiheutuu infuusiokohdan turvotuksen leviämisestä), säärten, jalkojen ja nilkkojen turvotus, positiivinen vasta-ainetestit.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Yliherkkyys, influenssan kaltainen sairaus ja infuusiokohdan vuoto, aivoja vuoraavien kerrosten tulehdus (aseptinen aivokalvotulehdus).

Samantapaisten lääkkeiden yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu infusoitaessa lääkkeitä, kuten 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia, ihon alle. Vaikka näitä haittavaikutuksia ei toistaiseksi ole ilmennyt HyQvia-valmisteen yhteydessä, on mahdollista, että niitä ilmenee jollakulla HyQvia-valmistetta käyttävällä:

Vapina, suun kihelmöinti, nopea syke, allergiset reaktiot, punoitus tai kalpeus, käsien tai jalkojen kylmyys, hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus, liiallinen hikoilu, lihasjäykkyys, muutos maksan toiminnan verikokeissa (alaniiniaminotransferaasiarvon nousu).

Seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia on havaittu potilailla annettaessa lääkkeitä kuten 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia laskimoon. Näitä reaktioita ei ole ilmennyt HyQvia-valmisteen yhteydessä, mutta on pieni mahdollisuus, että niitä ilmenee jollakulla HyQvia-valmistetta käyttävällä:

Verisuonten verihyytymät (tromboemoliset reaktiot), jotka johtavat sydänkohtaukseen, aivohalvaukseen, syvään laskimotukokseen tai keuhkojen verisuonten tukokseen (keuhkoembolia), munuaisten toimintahäiriö tai vajaatoiminta, punasolujen tuhoutuminen (hemolyyysi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. HyQvia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Ei saa ravistaa.

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuokset ovat sameita tai niissä on hiukkasia tai saostumia.

Avaamisen jälkeen injektiopulloihin jäänyt käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä HyQvia sisältää

HyQvia on kahden injektiopullon yksikkö, jossa on

- rekombinantti ihmisen hyaluronidaasiliuos (HyQvia-hoidon vaihe 1 / infusoi ensin) ja
- 10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliiniliuos (HyQvia-hoidon vaihe 2 / infusoi toiseksi).

Yhden injektiopullon sisältö on kuvattu alla:

1. Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi

Tämä injektiopullo sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

Muut aineet ovat natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti, ihmisen albumiini, etyleenidiamiinitetraetikkahappodinatrium (EDTA-dinatrium), kalsiumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. myös kohta 2. ”HyQvia sisältää natriumia”).

2. 10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliini

Tämän injektiopullon yksi ml liuosta sisältää 100 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia, josta vähintään 98 % on immunoglobuliini G:tä (IgG).

HyQvia-valmisteen vaikuttava aine on ihmisen normaali immunoglobuliini. Tämä lääke sisältää pieniä määriä immunoglobuliini A:ta (IgA) (ei yli 140 mikrogrammaa/ml, 37 mikrogrammaa keskimäärin).

Tässä injektiopullossa muut aineet ovat glysiini ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

HyQvia toimitetaan pakkauksena, jossa on

- yksi lasinen injektiopullo rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia ja
- yksi lasinen injektiopullo 10-prosenttista ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on kirkas ja väritön liuos.

10-prosenttinen ihmisen normaali immunoglobuliini on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi	Ihmisen normaali immunoglobuliini 10 %	
	Määrä (ml)	Määrä (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.