

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

HyQvia 100 mg/ml otopina za infuziju za supkutanu primjenu

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

HyQvia je jedinica s dvostrukom bočicom koja se sastoji od jedne bočice normalnog ljudskog imunoglobulina (imunoglobulin 10% ili IG 10%) i jedne bočice rekombinantne ljudske hijaluronidaze (rHuPH20).

### Normalni ljudski imunoglobulin (s.c. Ig)\*

Jedan ml sadrži:

Normalni ljudski imunoglobulin. 100 mg  
(čistoće od najmanje 98% IgG-a)

Svaka bočica od 25 ml sadrži: 2,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina  
Svaka bočica od 50 ml sadrži: 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina  
Svaka bočica od 100 ml sadrži: 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina  
Svaka bočica od 200 ml sadrži: 20 g normalnog ljudskog imunoglobulina  
Svaka bočica od 300 ml sadrži: 30 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Raspodjela podvrsta IgG (približne vrijednosti):

$IgG_1 \geq 56,9\%$   
 $IgG_2 \geq 26,6\%$   
 $IgG_3 \geq 3,4\%$   
 $IgG_4 \geq 1,7\%$

Maksimalni sadržaj IgA iznosi 140 mikrograma/ml.

\*Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

- Rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20)  
Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je pročišćeni glikoprotein koji sadrži 447 aminokiselina, a proizvedena je tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama ovarija kineskog hrčka (CHO).
- Natrij (u obliku klorida i u obliku fosfata).  
Ukupan sadržaj natrija u rekombinantnoj ljudskoj hijaluronidazi je 4,03 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (infuzija).

IG 10% je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta otopina. Otopina ima pH vrijednost 4,6 – 5,1 te osmolalnost od 240 – 300 mOsmol/kg.

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je bistra, bezbojna otopina. Otopina ima pH vrijednost 6,5 – 8,0 te osmolalnost od 290 – 350 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina):

- kod sindroma primarnih imunodeficijencija s poremećenim stvaranjem antitijela (vidjeti dio 4.4),
- kod sekundarnih imunodeficijencija (SID) u bolesnika s teškim ili ponavljajućim infekcijama, u kojih antimikrobno liječenje nije bilo učinkovito te koji imaju ili dokazan nedostatak stvaranja specifičnog antitijela (PSAF)\* ili koncentraciju IgG-a u serumu < 4 g/l.

\*PSAF (engl. *proven specific antibody failure*) = nemogućnost postizanja barem dvostrukog porasta titra IgG antitijela na cjepiva s polisaharidnim i polipeptidnim antigenima pneumokoka.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Nadomjesnu terapiju treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju imunodeficijencije.

#### Doziranje

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Lijek treba primijeniti supkutano.

U nadomjesnoj terapiji možda će biti potrebno individualizirati dozu za svakog bolesnika ovisno o farmakokinetici i kliničkom odgovoru. Doze temeljene na tjelesnoj težini može biti potrebno prilagoditi u bolesnika s premalom ili prekomjernom težinom.

Stoga postoje sljedeće smjernice o režimu doziranja:

*Nadomjesna terapija u sindromima primarne imunodeficijencije (kako su definirane u 4.1)*

*Bolesnici koji nisu nikada prije primali imunoglobuline*

Da bi se postigla najniža koncentracija od 6 g/l, potrebna je doza od 0,4-0,8 g/kg tjelesne težine na mjesec. Za održavanje postignutog stanja dinamičke ravnoteže razmak između doziranja varira između 2 i 4 tjedna.

Najnižu koncentraciju treba mjeriti i procijeniti u odnosu na incidenciju infekcija. Kako bi se smanjila stopa infekcije, možda bude potrebno povisiti doziranje s ciljem postizanja viših najnižih koncentracija (> 6 g/l).

Na početku terapije preporučuje se postupno produljivanje terapijskih razmaka za prve infuzije, s 1 tjedna između doza na 3 ili 4 tjedna. Ukupnu mjesečnu dozu IG-a 10% treba primijeniti u podijeljenim dozama s razmakom od 1 tjedna, 2 tjedna između doza itd. prema planiranim razmacima terapije lijekom HyQvia.

*Bolesnici koji su prethodno liječeni intravenskom primjenom imunoglobulina*

Kod bolesnika koji su prešli neposredno s drugog intravenskog imunoglobulinskog pripravka ili koji su prethodno primili intravensku dozu imunoglobulina koja je jasno dokumentirana, treba primijeniti istu dozu lijeka i istom učestalosti kao i u prethodnoj terapiji intravenskim imunoglobulinom. Ako su bolesnici prethodno bili na režimu doziranja s razmakom od 3 tjedna, produžavanje razmaka na 4 tjedna može se postići primjenom istih tjednih ekvivalenata.

### *Bolesnici koji su prethodno liječeni supkutano primjenom imunoglobulina*

Kod bolesnika kojima se trenutno imunoglobulin primjenjuje supkutano, početna mjesečna doza lijeka HyQvia ista je kao i kod liječenja supkutano, ali se može prilagoditi razmaku od 3 ili 4 tjedna. Prvu infuziju lijeka HyQvia treba dati tjedan nakon zadnje terapije s prethodnim imunoglobulinom.

### *Sekundarne imunodeficijencije (kako su definirane u 4.1)*

Preporučena doza je 0,2 – 0,4 g/kg svaka tri do četiri tjedna.

Najniže koncentracije IgG-a treba mjeriti i procijeniti povezano s incidencijom infekcija. Dozu treba prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija; povećanje može biti potrebno u bolesnika s perzistirajućom infekcijom, a smanjenje doze može se razmotriti kada u bolesnik ne dolazi do pojave infekcije.

### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) ne razlikuje se od doziranja u odraslih bolesnika jer se doza za svaku indikaciju daje prema tjelesnoj težini i prilagođava kliničkom ishodu gore navedenog stanja. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

### Način primjene

- Ovaj lijek je namijenjen samo za supkutano primjenu, ne smije se primijeniti intravenski.
- Prije primjene vizualno pregledajte obje komponente lijeka HyQvia radi promjene boje i prisutnosti čestica.
- Pričekajte da lijek iz hladnjaka postigne sobnu temperaturu prije upotrebe. Ne upotrebljavajte uređaje za zagrijavanje, uključujući mikrovalne uređaje.
- Nemojte protresati.
- Ovaj lijek sastoji se od dvije bočice. Nemojte miješati komponente ovog lijeka.

Svaka bočica IG-a 10% dolazi s prikladnom odgovarajućom količinom rekombinantne ljudske hijaluronidaze kao što je navedeno u tablici u nastavku. Mora se primijeniti cijeli sadržaj bočice rekombinantne ljudske hijaluronidaze, bez obzira na to je li primijenjen cijeli sadržaj bočice IG-a 10%. Dva sastojka lijeka moraju se primijeniti uzastopno kroz istu iglu, prvo rekombinantna ljudska hijaluronidaza, a zatim IG 10%, kao što je opisano u nastavku.

<b>Shema primjene lijeka HyQvia</b>		
<b>Rekombinantna ljudska hijaluronidaza</b>	<b>Normalni ljudski imunoglobulin 10%</b>	
<b>Volumen (ml)</b>	<b>Protein (grami)</b>	<b>Volumen (ml)</b>
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Tijekom ili nakon supkutane primjene imunoglobulina, uključujući lijek HyQvia, može se pojaviti curenje na mjestu primjene infuzije. Razmotrite korištenje dužih igli i/ili više od jednog mjesta primjene infuzije. Svaku promjenu veličine igle treba nadzirati nadležni liječnik.

Kada se supkutano infuzija lijeka HyQvia koristi za kućno liječenje, terapiju treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u savjetovanju bolesnika za kućno liječenje. Bolesnika treba upoznati s tehnikama davanja infuzije, s uporabom infuzijske pumpe ili automatske štrcaljke, s vođenjem dnevnika terapije i prepoznavanjem mogućih teških nuspojava i mjera koje treba poduzeti u slučaju pojave nuspojava.

HyQvia se može upotrebljavati za primjenu pune terapijske doze na jednom ili dva mjesta do svaka četiri tjedna. Prilagodite učestalost i broj mjesta primjene infuzije, uzimajući u obzir volumen, ukupno

vrijeme infuzije i podnošljivost tako da bolesnik prima istu tjednu ekvivalentnu dozu. Ako bolesnik propusti dozu, primijenite propuštenu dozu što je prije moguće i potom nastavite s planiranim terapijama kako je primjenjivo.

Sastojak IG 10% mora se dati infuzijom uz pomoć pumpe. rHuPH20 se može potisnuti rukom ili dati infuzijom pomoću pumpe. Igla veličine 24 G može biti potrebna kako bi bolesnici mogli primiti infuziju brzinom protoka od 300 ml na sat po mjestu primjene infuzije. Međutim, igle manjeg promjera mogu se koristiti ako su prihvatljive sporije brzine protoka. Za bočicu rekombinantne ljudske hijaluronidaze od 1,25 ml upotrijebite iglu od 18-22 G da izvučete sadržaj bočice kako biste spriječili uguravanje ili drobljenje čepa; za sve ostale veličine bočica, igla ili naprava bez igle mogu se upotrijebiti za izvlačenje sadržaja bočice.

Srednji do gornji dio abdomena i bedra su preporučena mjesta za infuziju lijeka. Ako za infuziju koristite dva mjesta, ona moraju biti na suprotnim stranama tijela. Izbjegavajte koštane izbočine ili područja s ožiljcima. Lijek se ne smije infundirati na ili oko inficiranih ili akutno upaljenih područja zbog potencijalnog rizika od širenja lokalizirane infekcije.

Preporučuje se da se sastojak rekombinantne ljudske hijaluronidaze primijeni konstantnom brzinom i da se brzina primjene IG-a 10% ne povećava iznad preporučenih brzina, posebno kada je bolesnik tek počeo terapiju lijekom HyQvia.

Prvo se infuzijom daje cijela doza otopine rekombinantne ljudske hijaluronidaze, brzinom od 1 do 2 ml/minuta po mjestu primjene infuzije ili ovisno o podnošljivosti. U roku od 10 minuta nakon rekombinantne ljudske hijaluronidaze pokrenite infuziju pune doze IG 10% po mjestu kroz isti komplet supkutane igle.

Preporučuju se sljedeće brzine infuzije IG-a 10% po mjestu primjene infuzije:

Interval/minute	Osobe < 40 kg		Osobe ≥ 40 kg	
	Prve dvije infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)	Sljedeće 2-3 infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)	Prve dvije infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)	Sljedeće 2-3 infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)
10 minuta	5	10	10	10
10 minuta	10	20	30	30
10 minuta	20	40	60	120
10 minuta	40	80	120	240
Ostatak infuzije	80	160	240	300

Ako bolesnik podnosi početne infuzije u punoj dozi po mjestu i uz maksimalnu brzinu, povećanje brzine uzastopnih infuzija može se razmotriti prema odluci liječnika i bolesnika.

Za upute o primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

HyQvia se ne smije davati intravenski ili intramuskularno.

Preosjetljivost na djelatnu tvar (IgG) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost na ljudske imunoglobuline, posebice treba istaknuti vrlo rijetke slučajeve deficijencije IgA u kojima bolesnik ima razvijena protutijela protiv IgA.

Poznata sistemska preosjetljivost na hijaluronidazu ili rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ako se HyQvia slučajno primijeni u krvnu žilu, kod bolesnika može doći do šoka.

Potrebno je pridržavati se preporučene brzine infuzije navedene u dijelu 4.2. Bolesnici se moraju pažljivo nadzirati tijekom infuzije, posebice bolesnici koji započinju liječenje.

Neke se nuspojave javljaju češće kod bolesnika koji prvi puta primaju ljudski normalni imunoglobulin ili, rijetko, kod prijelaza s jednog na drugi normalni ljudski imunoglobulin ili kad je prošlo dugo razdoblje od prethodne infuzije.

Potencijalne komplikacije mogu se često izbjeći:

- početnim polaganim davanjem infuzije lijeka (vidjeti dio 4.2),
- osiguravajući da su bolesnici pažljivo nadzirani praćenjem svih simptoma tijekom trajanja infuzije. To je posebno važno kod bolesnika koji do tada nisu primali normalni ljudski imunoglobulin, bolesnika koji su prešli s drugog imunoglobulinskog pripravka ili onih kod kojih je prošlo dugo razdoblje od prethodne infuzije. Potrebno ih je pratiti tijekom trajanja prve infuzije kao i tijekom prvog sata nakon prve infuzije, kako bi se na vrijeme uočile moguće nuspojave.

Sve ostale bolesnike potrebno je nadzirati još barem 20 minuta nakon završetka infuzije.

- Kada se terapija primjenjuje kod kuće, mora biti dostupna pomoć druge odgovorne osobe za liječenje nuspojava ili pozivanje pomoći ako se pojave ozbiljne nuspojave. Bolesnici koji se liječe kod kuće i/ili njihovi staratelji moraju također biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti.

U slučaju nuspojava potrebno je smanjiti brzinu primjene ili prekinuti infuziju. Potrebno liječenje ovisi o prirodi i težini nuspojava. U slučaju šoka odmah prekinite infuziju i liječite bolesnika od šoka.

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene kronične promjene kože. Bolesnike treba podsjetiti da prijave kronične upale, čvoriće ili upale nastale na mjestima primjene infuzije, koje traju dulje od nekoliko dana.

### Preosjetljivost na IG 10%

Prave reakcije preosjetljivosti su rijetke. Mogu se osobito javiti u bolesnika s protutijelima na IgA koje treba liječiti uz naročiti oprez. Bolesnici s protutijelima na IgA, u kojih liječenje supkutanim lijekovima s IgG ostaje jedina opcija, smiju se liječiti lijekom HyQvia samo uz poman liječnički nadzor.

Rijetko, normalni ljudski imunoglobulin može uzrokovati pad krvnog tlaka uz anafilaktičku reakciju, čak i kod bolesnika koji su ranije dobro podnosili liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom.

- Kod visoko rizičnih bolesnika po pitanju alergijskih reakcija lijek se smije primjenjivati samo kada je dostupna suportivna njega u slučaju po život opasne reakcije.
- Bolesnici trebaju poznavati rane znakove anafilaksije/preosjetljivosti (koprivnjača, svrbež, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje u plućima i hipotenzija).
- Ovisno o težini povezanih reakcija i o medicinskoj praksi, premedikacija može spriječiti takvu vrstu reakcije.
- Ako je kod bolesnika poznata anafilaktička reakcija ili teška preosjetljivost na ljudski imunoglobulin, mora biti zabilježena u bolesnikov karton.

### Preosjetljivost na rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu

Ako postoji bilo kakva sumnja na mogućnost alergijskih reakcija ili reakcija sličnih anafilaktičkoj nakon primjene rekombinantne ljudske hijaluronidaze, potrebno je odmah prekinuti davanje infuzije i, po potrebi, primijeniti standardno liječenje.

### Imunogenost rekombinantne ljudske hijalurodinaze

Razvoj ne-neutralizirajućih protutijela na komponentu rekombinantne ljudske hijalurodinaze prijavljen je u bolesnika koji su primali lijek HyQvia u kliničkim ispitivanjima. Za takva protutijela postoji potencijal križne reakcije s endogenim PH20, za koji je poznato da se eksprimira u testisima, epididimisu i spremi odraslih muškaraca. Nije poznato imaju li ta protutijela klinički značaj u ljudi.

### Tromboembolija

Arterijski i venski tromboembolijski događaji, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju povezani su s primjenom imunoglobulina. Bolesnici se trebaju dostatno hidrirati prije primjene imunoglobulina. Potreban je oprez u bolesnika s unaprijed postojećim faktorima rizika za nastanak tromboembolijskih događaja (poput visoke dobi, hipertenzije, dijabetesa melitusa i anamneze vaskularnih bolesti ili trombotskih događaja, zatim bolesnici sa stečenim ili naslijeđenim sklonostima zgrušavanju krvi, bolesnici koji su tijekom duljeg razdoblja bili imobilizirani, bolesnici s teškom hipovolemijom, kao i bolesnici koji boluju od bolesti koje dovode do povišene viskoznosti krvi). Praćenje znakova i simptoma tromboze i ocjena viskoznosti krvi u bolesnika s rizikom od hiperviskoznosti. Također je moguća pojava tromboze u odsutnosti poznatih faktora rizika.

Bolesnike treba informirati o prvim simptomima tromboembolijskih događaja uključujući nedostatak zraka, bol i oticanje uda, žarišne neurološke deficite i bol u prsima te ih treba savjetovati da se hitno jave svome liječniku ako se pojave ti simptomi.

### Hemolitička anemija

Imunoglobulini mogu sadržavati protutijela na krvne grupe (npr. A, B, D) koja mogu reagirati kao hemolizini. Ta protutijela vežu se na epitope eritrocita (što se može otkriti kao pozitivan direktan antiglobulinski test [DAT, (Coombsov test)]) i, rjeđe, mogu uzorkovati hemolizu. Primatelje pripravaka imunoglobulina potrebno je promatrati kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize.

### Akutno zatajenje bubrega

Prijavljene su teške bubrežne nuspojave kod bolesnika koji su primali intravensku terapiju imunoglobulinom, naročito lijekove koji sadrže saharozu (HyQvia ne sadrži saharozu).

### Sindrom aseptičkog meningitisa

Prijavljena je pojava sindroma aseptičkog meningitisa povezanog s intravenskom i supkutanom imunoglobulinskom terapijom; simptomi obično počinju unutar nekoliko sati pa do 2 dana nakon terapije imunoglobulinom. Bolesnike treba informirati o prvim simptomima koji obuhvaćaju tešku glavobolju, ukočenost vrata, omamljenost, vrućicu, fotofobiju, mučninu i povraćanje. Prekid imunoglobulinske terapije može imati za posljedicu remisiju sindroma aseptičkog meningitisa u roku od nekoliko dana bez posljedica. Pleocitoza do nekoliko tisuća stanica po mm<sup>3</sup> pretežno granulocitne loze i povišene razine proteina do nekoliko tisuća mg/dl često su prisutne u cerebrospinalnoj tekućini.

Sindrom aseptičkog meningitisa se javlja učestalije kod viših doza (2 g/kg) intravenske imunoglobulinske terapije. Iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet nije utvrđena

jasna korelacija između sindroma aseptičkog meningitisa i viših doza. Viša incidencija sindroma aseptičkog meningitisa zabilježena je u žena.

### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka HyQvia

Ovaj lijek ne sadrži šećere.

### Interferencija sa serološkim pretragama

Nakon davanja infuzije imunoglobulina privremeni porast različitih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima seroloških pretraga.

Pasivni prijenos protutijela na antigene površine eritrocita (npr. A, B, D) može interferirati s nekim serološkim pretragama za protutijela na crvene krvne stanice, primjerice direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

Infuzije lijekova s imunoglobulinom mogu dovesti do lažno pozitivnih očitavanja u testovima koji se temelje na otkrivanju  $\beta$ -D-glukana za dijagnozu gljivičnih infekcija. To može potrajati tijekom nekoliko tjedana nakon infuzije lijeka.

### Prenosivi uzročnici

Normalni ljudski imunoglobulin i ljudski serumski albumin (stabilizator rekombinantne ljudske hijaluronidaze) dobivaju se iz ljudske plazme. Standardne mjere prevencije infekcija uzrokovanih korištenjem lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i sakupljenih pulova plazme za određene pokazatelje infekcije i uključivanje koraka učinkovite proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč svim tim mjerama, pri uporabi lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme ne može se posve isključiti mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse, kao i na ostale patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) te za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A (HAV) i parvovirus B19.

Klinička iskustva govore protiv prijenosa virusa hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima. Štoviše, pretpostavlja se da sadržaj protutijela značajno doprinosi sigurnosti od prijenosa uzročnika virusnih bolesti.

### Udio natrija

Sastojak IG 10% sadrži zanemarive količine natrija. Rekombinanta humana hijaluronidaza sadrži sljedeću količinu natrija u bočici (mg):

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

To odgovara 0,25 do 3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na odrasle i na djecu.



## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može oslabiti djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva poput cjepiva protiv ospica, rubeole, mumpsa i varičele kroz razdoblje od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Treba proći 3 mjeseca od primjene ovog lijeka do cijepljenja živim atenuiranim virusnim cjepivom. Kod ospica ta oslabljenost može trajati do godine dana. Zbog toga je kod bolesnika koji se cijepu protiv ospica potrebno provjeriti stanje protutijela.

### Pedijatrijska populacija

Navedena interakcije odnose se na odrasle i na djecu.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije utvrđena sigurnost ovog lijeka za primjenu tijekom trudnoće u ljudi i stoga se trudnicama i dojiljama smije davati samo uz oprez.

Devet žena koje su u nekom trenutku liječene lijekom HyQvia uključene su u prospektivni, nekontrolirani, višecentrični postautorizacijski registar trudnoća (ispitivanje 161301). Od 8 trudnoća s poznatim ishodima bilo je 8 živorođene djece s normalnim APGAR indeksom. Nije bilo navedenih komplikacija prilikom trudova ili rađanja. Nisu prijavljeni štetni događaji povezani s lijekom HyQvia. Četiri su majke testirane na vezujuća ili neutralizirajuća anti-rHuPH20 antitijela i antitijela nisu otkrivena.

Pokazalo se da imunoglobulini prelaze placentu, pojačano tijekom trećeg tromjesečja. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje na to da ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće niti na fetus ili novorođenče.

Ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti provedena su s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom u miševa i kunića. Nikakvi štetni učinci na trudnoću i fetalni razvoj nisu bili povezani s anti-rHuPH20 protutijelima. U tim su ispitivanjima majčina protutijela na rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu prenesena na potomstvo *in utero*. Učinci protutijela na komponentu rekombinantne ljudske hijaluronidaze lijeka HyQvia na ljudski embrij ili na razvoj fetusa u ljudi trenutno nisu poznati (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u mlijeko i mogu pridonijeti zaštiti novorođenčeta od patogena koji se unose putem sluznica. Jedno je novorođenče u registru trudnoća (ispitivanje 161301) dojeno. Svi su štetni događaji prijavljeni kao nepovezani s prethodnim ili trenutačnim liječenjem lijekom HyQvia.

### Plodnost

Trenutno nisu dostupni klinički podaci o sigurnosti lijeka HyQvia na plodnost.

Prema kliničkom iskustvu s primjenom imunoglobulina ne treba očekivati štetne učinke IG-a 10% na plodnost.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak rekombinantne ljudske hijaluronidaze na reproduksijski potencijal pri dozama korištenima za olakšavanje primjene IG-a 10% (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

HyQvia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, npr. pojava omaglice (vidjeti dio 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave lijeka HyQvia bile su lokalne reakcije. Najčešće prijavljivane sistemske nuspojave bile su glavobolja, umor i pireksija. Većina navedenih nuspojava bila je blage do umjerene naravi.

##### *Normalni ljudski imunoglobulin*

Povremeno su moguće nuspojave poput zimice, glavobolje, omaglice, vrućice, povraćanja, alergijskih reakcija, mučnine, artralgijske, niskog krvnog tlaka i umjerenog bola u donjem dijelu leđa.

Rijetko, primjena normalnih ljudskih imunoglobulina može izazvati nagli pad krvnog tlaka i, u izdvojenim slučajima, anafilaktički šok, čak i kod bolesnika koji prilikom prethodnih primjena nisu pokazivali znakove preosjetljivosti.

Lokalne reakcije na mjestima primjene infuzije: često se mogu pojaviti oticanje, osjetljivost, crvenilo, induracija, lokalni osjećaj topline, svrbež, modrice i osip.

Uz primjenu normalnog ljudskog imunoglobulina opaženi su slučajevi reverzibilnog aseptičkog meningitisa, prolazne hemolitičke anemije/hemolize, porasta razine serumskog kreatinina i/ili akutnog bubrežnog zatajenja, vidjeti dio 4.4.

Uz intravensku i supkutano primjenu imunoglobulina rijetko se opisuju tromboembolijski događaji poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije i duboke venske tromboze.

##### *Rekombinantna ljudska hijaluronidaza*

Najčešće nuspojave prijavljivane tijekom praćenja rekombinantne ljudske hijaluronidaze nakon njenog stavljanja u promet, u sličnim formulacijama, primjenjivanima supkutano radi disperzije i apsorpcije supkutano primjenjivanih tekućina ili lijekova, bile su blage lokalne reakcije na mjestima primjene infuzije poput eritema i boli. Edem je najčešće prijavljivan kod supkutane primjene velikih količina tekućine.

##### *Protutijela protiv rekombinantne ljudske hijaluronidaze*

Ukupno 13 od 83 ispitanika koji su sudjelovali u osnovnom ispitivanju razvilo je protutijelo sposobno vezati se na rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu (rHuPH20) najmanje jedanput tijekom kliničkog ispitivanja. Ta protutijela nisu bila sposobna neutralizirati rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu. Nije dokazana vremenska povezanost između nuspojava i prisutnosti protutijela anti-rHuPH20. Nije bilo porasta u incidenciji ili težini nuspojava u bolesnika koji su razvili protutijela na rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.

##### Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka HyQvia procijenjena je u 4 klinička ispitivanja (160602, 160603, 160902 i 161101) u 124 jedinstvenih bolesnika s primarnom imunodeficijencijom koji su primali 3202 infuzije.

Tablica u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i (organski sustav i razina preporučenog pojma).

Učestalosti po infuziji procijenjene su na temelju sljedećih konvencija: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene od težih prema lakšima.

<b>Učestalost nuspojava uz lijek HyQvia</b>				
<b>MedDRA Klasifikacija organskih sustava</b>	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje, mučnina, bol u abdomenu (uključujući bol i osjetljivost na dodir u gornjem i donjem dijelu abdomenu), proljev	distenzija abdomena	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	lokalne reakcije (ukupno) <sup>a</sup> : bol na mjestu primjene infuzije (uključujući nelagodu, osjetljivost na dodir, bol u preponama)	lokalne reakcije (ukupno): eritem na mjestu primjene infuzije, oticanje mjesta primjene infuzije (uključujući lokalno oticanje i edem), pruritus na mjestu primjene infuzije (uključujući vulvogaginalni pruritus)  pireksija, stanja astenije (uključujući asteniju, umor, letargiju, malaksalost)	lokalne reakcije (ukupno): diskoloracija na mjestu primjene infuzije, modrice na mjestu primjene infuzije (uključujući hematoma, krvarenje), tvorba na mjestu primjene infuzije (uključujući nodul), toplina na mjestu primjene infuzije, induracija na mjestu primjene infuzije, gravitacijski edem/genitalno oticanje <sup>b</sup> (uključujući genitalni edem, oticanje skrotuma i vulvovaginalnog dijela)  edem (uključujući periferni, oticanje), zimica, hiperhidroza	osjećaj žarenja
Pretrage			izravan Coombsov test pozitivan	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mijalgija, mišićno-koštana bol u prsima	artralgija, bol u leđima, bolovi u udovima	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	migrena, omaglica	parestezija
Poremećaji kože i supkutanog tkiva			eritem, osip (uključujući eritematozni, papularni, makulo-papularni osip), pruritus, urtikarija	

<b>Učestalost nuspojava uz lijek HyOvia</b>				
<b>MedDRA Klasifikacija organskih sustava</b>	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>
Krvožilni poremećaji			hipertenzija, povišeni krvni tlak	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				hemosiderinurija

<sup>a</sup> Sljedeće nuspojave nisu navedene, no uračunate su u učestalost lokalnih reakcija: osjećaj vrućine, parestezija na mjestu primjene infuzije.

<sup>b</sup> Gravitacijski edem/oticanje genitalija primijećeno nakon primjene u niže abdominalne kvadrante.

Osim nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima, sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost tih reakcija je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)):

Infekcije i infestacije: aseptički meningitis

Poremećaji imunološkog sustava: preosjetljivost

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: bolest nalik gripi, curenje na mjestu primjene infuzije

Osim nuspojava navedenih gore, sljedeće dodatne nuspojave prijavljene su za supkutano primijenjene imunoglobuline:

anafilaktički šok, anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, tremor, tahikardija, hipotenzija, navala crvenila, bljedilo, periferna hladnoća, dispneja, parestezija u ustima, oticanje lica, alergijski dermatitis, mišićno-koštana ukočenost, urtikarija na mjestu primjene injekcije, osip na mjestu primjene injekcije, povišena vrijednost alanin-aminotransferaze.

#### Opis odabranih nuspojava

Lokalne reakcije opažene tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja uključuju blago oticanje mjesta (prisutno u većini infuzija) zbog primjene velikih količina infuzije, ali se općenito nisu smatrale nuspojavama osim kada bi izazvale nelagodu. Samo dva slučaja lokalnih nuspojava bila su teška, bol na mjestima primjene infuzije i oticanje mjesta primjene infuzije. Bila su dva slučaja reverzibilnog genitalnog edema; jedan se smatrao teškim, a nastao je zbog difuzije lijeka iz mjesta primjene infuzije u abdomen. Nisu opažene promjene na koži koje se nisu povukle tijekom kliničkog ispitivanja.

#### Pedijatrijska populacija

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su slične sigurnosne profile kod odrasle i pedijatrijske populacije, uključujući prirodu, učestalost, ozbiljnost i reverzibilnost nuspojava.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Posljedice predoziranja nisu poznate.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina (normalni ljudski imunoglobulin): imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, ATK oznaka: J06BA01

#### Mehanizam djelovanja

Sastojak IG 10% daje terapijski učinak ovom lijeku. Rekombinantna ljudska hijaluronidaza olakšava disperziju i apsorpciju IG-a 10%.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom opsonizirajućih i neutralizirajućih protutijela protiv infektivnih uzročnika.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži protutijela IgG prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz sakupljene ljudske plazme od najmanje 1000 donacija. Raspodjela podvrsta imunoglobulina G proporcionalna je onoj u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze normalnog ljudskog imunoglobulina mogu vratiti abnormalno niske vrijednosti IgG-a u normalni raspon.

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je topivi rekombinantni oblik ljudske hijaluronidaze koji pojačava propusnost supkutanog tkiva privremeno depolimerizirajući hijaluronan. Hijaluronan je polisaharid koji se nalazi u međustaničnom matriksu vezivnog tkiva. Depolimerizira se hijaluronidazom, enzimom koji se prirodno stvara u organizmu. Za razliku od stabilnih strukturnih komponenti intersticijskog matriksa, hijaluronan se vrlo brzo razgrađuje s poluvijekom od otprilike 0,5 dana. Rekombinantna ljudska hijaluronidaza lijeka HyQvia djeluje lokalno. Učinci hijaluronidaze su reverzibilni i propusnost supkutanog tkiva ponovno se uspostavlja unutar 24 do 48 sati.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka HyQvia procijenjene su u ispitivanju faze 3 (160603) u 83 bolesnika s primarnom imunodeficijenacijom. Bolesnici su liječeni lijekom HyQvia u razmacima od 3 ili 4 tjedna tijekom ukupno 12 mjeseci (nakon kratkog razdoblja titracije). Doza lijeka HyQvia temeljila se na prethodnom liječenju intravenskim IG-om 10% (od 320 do 1000 mg po kg tjelesne težine tijekom 4 tjedna) i bila je prilagođena pojedincu, čime su osigurane primjerene razine IgG-a tijekom ispitivanja.

Rezultati ispitivanja pokazali su stopu potvrđenih, akutnih, teških bakterijskih infekcija godišnje tijekom terapije lijekom HyQvia od 0,025 (gornja granica 99%-tnog jednostranog intervala pouzdanosti bila je 0,046). Ukupna stopa infekcija bila je niža tijekom primjene lijeka HyQvia nego tijekom tromjesečne intravenske primjene IG-a 10%: procjena jednim brojem analizirane stope svih infekcija bila je 2,97 (95%-tni CI: od 2,51 do 3,47) za lijek HyQvia i 4,51 (95%-tni CI: od 3,50 do 5,69) za intravenske infuzije IG-a 10%.

Skoro svi ispitanici uspjeli su dostići isti razmak između doza lijeka HyQvia kakav su imali za intravensku primjenu. Sedamdeset osam (78) od 83 (94%) ispitanika dostigli su isto doziranje s razmakom od 3 ili 4 tjedna, dok je jedan ispitanik smanjio razmak s 4 na 3 tjedna, jedan s 4 na 2 tjedna, a jedan s 3 na 2 tjedna (2 ispitanika ispala su iz studije tijekom razdoblja titracije).

Medijan broja mjesta primjene infuzije mjesečno za lijek HyQvia bio je 1,09, što je malo niže od medijana broja mjesta primjene infuzije za intravenski IG 10% koja su korištena u ispitivanju (1,34), a znatno niži od medijana broja mjesta primjene infuzije koja su korištena u ispitivanju supkutane primjene IG-a 10% (21,43).

66 bolesnika koji su dovršili pivotalno ispitivanje faze 3 sudjelovalo je u nastavku ispitivanja (160902) radi procjene dugoročne sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti lijeka HyQvia u primarnoj

imunodeficijenciji. Ukupna kombinirana izloženost bolesnika s primarnom imunodeficijencijom u oba ispitivanja bila je 187,69 bolesnik-godina; najduža izloženost odraslih bila je 3,8 godina, a pedijatrijskih bolesnika 3,3 godine.

### Pedijatrijska populacija

HyQvia je procijenjena u 24 pedijatrijskog bolesnika, uključujući 13 bolesnika u dobi između 4 i < 12 godina i 11 bolesnika u dobi između 12 i < 18 godina, koji su liječeni do 3,3 godine uz ukupno iskustvo u sigurnosti primjene jednako 48,66 bolesnik-godina (kao što je opisano u dijelu Klinička djelotvornost i sigurnost). Nisu opažene značajne razlike u farmakodinamičkom učinku ili u djelotvornosti i sigurnosti lijeka HyQvia između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.8.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka HyQvia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju primarne imunodeficijencije kao model za nadomjesnu terapiju. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon supkutane primjene lijeka HyQvia najviše koncentracije IgG-a u serumu dostignute su u cirkulaciji primatelja nakon približno 3 do 5 dana.

Podaci iz kliničkih ispitivanja primjene lijeka HyQvia pokazali su da se najniže koncentracije IgG-a u serumu mogu održati pri režimima doziranja od 320 do 1000 mg po kg tjelesne težine kroz 4 tjedna davanima u razmacima od 3 ili 4 tjedna.

Farmakokinetika lijeka HyQvia procijenjena je u kliničkom ispitivanju u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom u dobi od 12 godina i starijih. Tablica u nastavku prikazuje farmakokinetičke rezultate u usporedbi s podacima o intravenskoj primjeni IG-a 10% dobivenima u istom ispitivanju.

IgG i kompleksi IgG-a razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

<b>Farmakokinetički parametri lijeka HyQvia u usporedbi s intravenskom primjenom IG-a 10%</b>		
<b>Parametar</b>	<b>HyQvia Medijan (95%-tni IP) N=60</b>	<b>i.v. IG 10% Medijan (95%-tni IP) N=68</b>
C <sub>max</sub> [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C <sub>min</sub> [g/l]	10,4 (9,4 do 11,2)	10,1 (9,5 do 10,9)
AUC tjedno [g*dani/l]	90,52 (83,8 do 98,4)	93,9 (89,1 do 102,1)
T <sub>max</sub> [dani]	5,0 (3,3 do 5,1)	0,1 (0,1 do 0,1)
Prividni klirens ili klirens [ml/kg/dan]	1,6 (1,4 do 1,79)	1,4 (1,2 do 1,4)
Terminalni poluvijek [dani]	45,3 (41,0 do 60,2)	35,7 (32,4 do 40,4)

### Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju o primjeni lijeka HyQvia nisu opažene razlike u najnižoj koncentraciji IgG-a u plazmi između odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Imunoglobulini su sastavni dio ljudskog tijela.

Sigurnost IG 10% dokazana je u nekoliko nekliničkih ispitivanja. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i toksičnosti za reprodukciju u životinja ne mogu se provesti zbog indukcije i interferencije protutijela koja se razvijaju na heterologne proteine.

Dugoročna ispitivanja na životinjama radi ispitivanja karcinogenog ili mutagenog potencijala rekombinantne ljudske hijaluronidaze nisu provedena. Nisu primijećeni štetni učinci na plodnost u miševa, kunića i makaki majmuna izloženih protutijelima koja se vežu s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom i hijaluronidazom specifičnom za vrstu. Reverzibilna neplodnost zabilježena je u mužjaka i ženki zamoraca koji su bili imunizirani da proizvode protutijela na hijaluronidazu. Međutim, protutijela na hijaluronidazu nisu utjecala na reprodukciju nakon imunizacije u miševa, kunića, ovaca ili makaki majmuna. Učinci protutijela koja se vežu na rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu na ljudsku plodnost nisu poznati.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Bočica s normalnim ljudskim imunoglobulinom (IG 10%)

glicin

voda za injekcije

#### Bočica s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (rHuPH20)

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat

ljudski albumin

dinatrijeva sol etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA)

kalcijev klorid

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Bočica s normalnim ljudskim imunoglobulinom (IG 10%)

25, 50, 100, 200 ili 300 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma).

#### Bočica s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (rHuPH20)

1,25; 2,5; 5; 10 ili 15 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma).

Veličina pakiranja:

Jedna bočica IG-a 10% i jedna bočica rekombinantne ljudske hijaluronidaze u jedinici s dvostrukom bočicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije uporabe lijek treba dosegnuti sobnu temperaturu. Ne upotrebljavajte uređaje za zagrijavanje, uključujući mikrovalne uređaje.

IG 10% je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta otopina. Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je bistra, bezbojna otopina.

Bočice prije primjene treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica i promjene boje. Otopine koje su mutne ili imaju naslage ne smiju se koristiti.

Nemojte protresati.

Nemojte miješati sastojke lijeka HyQvia prije primjene.

Nemojte koristiti ventilne naprave za pristup bočici za vađenje rekombinantne ljudske hijaluronidaze iz bočica.

Koristite se aseptičkom tehnikom prilikom pripreme i primjene lijeka HyQvia. U slučajevima kada je potrebno više od jedne bočice lijeka IG 10% ili više od jedne bočice rekombinantne ljudske hijaluronidaze da bi se dobila potrebna doza za infuziju, IG 10% i/ili rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu trebate pripremiti odvojeno u odgovarajuće spremnike za otopinu prije primjene. Djelomično iskorištene bočice trebate baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna, Austrija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. svibnja 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječnja 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKO PAKIRANJE (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G I 30 G)

#### 1. NAZIV LIJEKA

HyQvia 100 mg/ml otopina za infuziju za supkutanu primjenu  
normalni ljudski imunoglobulin

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica normalnog ljudskog imunoglobulina: 100 mg/ml, najmanje 98% IgG-a  
Maksimalni sadržaj imunoglobulina A (IgA): 140 mikrograma/ml.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bočica normalnog ljudskog imunoglobulina: glicin, voda za injekcije.

Bočica s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom: ljudska hijaluronidaza. Natrijev klorid, natrijev fosfat, ljudski albumin, dinatrijeva sol etilendiamintetraoctene kiseline, kalcijev klorid, voda za injekcije. Za dodatne informacije, vidjeti uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju za supkutanu primjenu

1 bočica normalnog ljudskog imunoglobulina

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 bočica rekombinantne ljudske hijaluronidaze

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne protresati.  
Ne miješati dvije bočice prije primjene.  
Infundirajte prvo rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.  
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Beč, Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

HyQvia 100 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOČICI NORMALNOG LJUDSKOG IMUNOGLOBULINA  
(5 G, 10 G, 20 G I 30 G)**

**1. NAZIV LIJEKA**

HyQvia 100 mg/ml infuzija za supkutanu primjenu  
normalni ljudski imunoglobulin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Imunoglobulin: 100 mg/ml, najmanje 98% IgG-a  
Maksimalni sadržaj imunoglobulina A (IgA): 140 mikrograma/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Glicin, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Infuzija za supkutanu primjenu.

1 bočica

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.

Infundirati drugo po redu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Beč, Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI NORMALNOG LJUDSKOG IMUNOGLOBULINA (2,5 G)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

HyQvia 100 mg/ml infuzija za supkutanu primjenu  
normalni ljudski imunoglobulin  
Samo za s.c. primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Infundirati drugo po redu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2,5 g/25 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA NA BOČICI REKOMBINANTNE LJUDSKE HIJALURONIDAZE**  
**(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Infuzija za supkutanu primjenu za lijek HyQvia  
hijaluronidaza  
Samo za supkutanu primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Infundirati prvo po redu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2,5 ml  
5 ml  
10 ml  
15 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI REKOMBINANTNE LJUDSKE HIJALURONIDAZE (1,25 ML)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Infuzija za supkutanu primjenu za lijek HyQvia  
hijaluronidaza  
Samo za s.c. primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Infundirati prvo po redu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1,25 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### HyQvia 100 mg/ml otopina za infuziju za supkutanu primjenu normalni ljudski imunoglobulin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je HyQvia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek HyQvia
3. Kako primjenjivati lijek HyQvia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek HyQvia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je HyQvia i za što se koristi

##### Što je HyQvia

HyQvia sadrži dvije otopine za infuziju (drip) pod kožu (supkutana ili s.c. infuzija). Isporučuje se kao pakiranje koje sadrži jednu bočicu normalnog ljudskog imunoglobulina 10% (djelatna tvar) i jednu bočicu rekombinantne ljudske hijaluronidaze (tvar koja pomaže da normalni ljudski imunoglobulin 10% stigne u krv).

Normalni ljudski imunoglobulin 10% pripada skupini lijekova zvanih "normalni ljudski imunoglobulini". Imunoglobulini su poznati također kao protutijela i mogu se naći u krvi zdravih osoba. Protutijela su dio imunološkog sustava (prirodnog obrambenog sustava tijela) i pomažu Vašem tijelu u borbi protiv infekcija.

##### Kako HyQvia djeluje

Bočica imunoglobulina pripremljena je od krvi zdravih osoba. Lijek djeluje potpuno na isti način kao i imunoglobulini koji su prirodno prisutni u krvi. Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je protein koji olakšava infuziju (drip) imunoglobulina pod kožu i dostizanje Vašeg krvotoka.

##### Za što se HyQvia koristi

HyQvia se koristi kod bolesnika sa slabim imunološkim sustavom, koji nemaju dovoljno protutijela u krvi i sklone su čestim infekcijama. Redovite i dovoljne doze lijeka HyQvia mogu povisiti abnormalno niske razine imunoglobulina u Vašoj krvi do normalnih razina (nadmjesna terapija).

HyQvia se propisuje kao nadomjesna terapija za bolesnike koji nemaju dovoljno protutijela, uključujući sljedeće skupine:

- bolesnici s urođenom nesposobnošću ili smanjenom sposobnošću stvaranja protutijela (primarne imunodeficijencije)
- bolesnici s teškim ili ponavljajućim infekcijama koje se javljaju zbog oslabljenog imunskog sustava kao posljedicom drugih bolesti ili liječenja.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek HyQvia

### Nemojte ubrizgati ili primiti infuziju lijeka HyQvia

- ako ste alergični na imunoglobuline, hijaluronidazu, rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. "Sadržaj pakiranja i druge informacije");
- ako imate protutijela protiv imunoglobulina A (IgA) u krvi. Do toga može doći ako imate nedostatak IgA-a. Budući da HyQvia sadrži IgA u tragovima, mogli biste imati alergijsku reakciju;
- u krvnu žilu (u venu).

### Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite ili primijenite lijek HyQvia potrebno je uzeti u obzir sljedeća upozorenja i mjere opreza. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

### Trudnoća, dojenje i plodnost

Podaci o učincima dugoročne primjene rekombinantne ljudske hijaluronidaze na trudnoću, dojenje i plodnost su ograničeni. HyQvia se kod žena koje su trudne ili koje doje smije primjenjivati samo nakon razgovora s liječnikom.

### Alergijske reakcije

Možda ste alergični na imunoglobuline a da to ne znate. Alergijske reakcije poput naglog pada krvnog tlaka ili anafilaktičkog šoka (nagli pad krvnog tlaka s drugim simptomima poput oticanja grla, otežanog disanja i kožnog osipa) rijetke su, ali se mogu povremeno javiti, čak i ako prethodno niste imali problema sa sličnim terapijama. Kod Vas postoji povećani rizik od alergijskih reakcija ako imate nedostatak IgA s protutijelima na IgA. Znakovi ili simptomi tih rijetkih alergijskih reakcija uključuju sljedeće:

- osjećaj ošamućenosti, omaglicu ili nesvjesticu;
- kožni osip i svrbež, oticanje usta ili grla, otežano disanje, zviždanje u plućima pri disanju;
- abnormalna brzina otkucaja srca, bol u prsima, plave usne ili prste na rukama ili nogama;
- zamagljeni vid

Vaš liječnik ili medicinska sestra prvo će Vam dati infuziju lijeka HyQvia polako i pažljivo Vas nadzirati tijekom cijelog trajanja prvih infuzija kako bi odmah uočili i liječili alergijsku reakciju, ako do nje dođe.

- ▶ Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma tijekom infuzije, odmah obavijestite svog(ju) liječnika ili medicinsku sestru. On ili ona će odlučiti treba li usporiti ili prekinuti infuziju.

### Brzina infuzije

Vrlo je važno dati infuziju lijeka ispravnom brzinom. Vaš liječnik ili medicinska sestra savjetovat će Vas koja je prikladna brzina infuzije kojom ćete si davati infuziju lijeka HyQvia kod kuće (pogledajte dio 3, "Kako primjenjivati lijek HyQvia").

## Praćenje tijekom infuzije

Neke se nuspojave mogu pojaviti češće ako:

- dobivate lijek HyQvia prvi put;
- dobivali ste drugi imunoglobulin i prešli ste na lijek HyQvia;
- prošao je dugi razmak (npr. više od 2 ili 3 terapijska razmaka) otkad ste zadnji put dobili lijek HyQvia.
  - ▶ U takvim slučajevima bit ćete pažljivo praćeni tijekom prve infuzije i tijekom prvog sata nakon prekida infuzije.

U svim ostalim slučajevima trebate biti praćeni tijekom infuzije i tijekom najmanje 20 minuta nakon što dobijete lijek HyQvia tijekom prvih nekoliko infuzija.

## Kućno liječenje

Prije nego započnete liječenje kod kuće, morate odabrati osobu koja će biti staratelj. Vi i Vaš staratelj bit ćete upoznati s ranim znakovima nuspojava, osobito alergijskih reakcija. Staratelj Vam mora pomoći da pripazite na moguće nuspojave. Tijekom infuzije morate prepoznati prve znakove nuspojava (za više informacija pogledajte dio 4, ”**Moguće nuspojave**”).

- ▶ Ako primijetite bilo koju nuspojavu, Vi ili Vaš staratelj morate odmah zaustaviti infuziju i obavijestiti liječnika.
- ▶ Ako primijetite tešku nuspojavu, Vi ili Vaš staratelj morate odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

## Širenje lokaliziranih infekcija

Nemojte dati infuziju lijeka HyQvia u ili oko zaraženog ili crvenog, oteklog područja na koži jer to može izazvati širenje infekcije.

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene dugotrajne (kronične) promjene kože. Prijavite liječniku svaku upalu, kvržice (čvoriće) ili upalu nastalu na mjestima primjene infuzije koja traje dulje od nekoliko dana.

## Utjecaj na krvne pretrage

HyQvia sadrži mnogo različitih protutijela, a neka od njih mogu utjecati na krvne pretrage (serološke pretrage).

- ▶ Obavijestite liječnika o Vašem liječenju lijekom HyQvia prije bilo koje krvne pretrage.

## Informacije o izvornom materijalu lijeka HyQvia

Normalni ljudski imunoglobulin 10% koji HyQvia sadrži i ljudski serumski albumin (sastojak rekombinantne ljudske hijaluronidaze) dobivaju se iz ljudske plazme (tekući dio krvi). Pri proizvodnji lijekova od ljudske krvi ili plazme poduzimaju se određene mjere za sprječavanje prelaska infekcija na bolesnike. To uključuje:

- pažljiv odabir donatora krvi i plazme kako bi se sa sigurnošću isključile osobe kod kojih postoji rizik da su nositelji infekcija i
- ispitivanje svake donacije i ukupne sakupljene plazme radi otkrivanja znakova virusa/infekcija.

Proizvođači tih pripravaka također primjenjuju postupke tijekom obrade krvi ili plazme koji mogu deaktivirati ili ukloniti viruse. Unatoč svim tim mjerama, pri korištenju lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme ne može se posve isključiti mogućnost prenošenja infekcije. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse ili druge vrste infekcija.



Poduzete mjere u proizvodnji lijeka HyQvia smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B i virus hepatitisa C te za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Imunoglobulini nisu povezani s infekcijama hepatitisa A ili parvovirusa B19 vjerojatno zato što protutijela koje sadrži HyQvia protiv tih infekcija djeluju zaštitnički.

Preporučuje se da svaki put kada primjenjujete lijek HyQvia zabilježite u Vaš dnevnik terapije sljedeće podatke:

- datum primjene
- serijski broj lijeka
- količinu i brzinu infuzije, broj i položaj(e) mjesta primjene infuzije.

### **Djeca i adolescenti**

Iste indikacije, doza i učestalost infuzije kao za odrasle primjenjuju se za djecu i adolescente (0-18 godina).

### **Drugi lijekovi i HyQvia**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### Cijepljenje

HyQvia može smanjiti djelotvornost nekih virusnih cjepiva kao što su ospice, rubeola, zaušnjaci i varičela (živa virusna cjepiva). Stoga, nakon što primite lijek HyQvia, možda ćete morati pričekati do 3 mjeseca prije primanja određenih cjepiva. Možda ćete morati pričekati do 1 godine nakon primanja lijeka HyQvia prije nego što budete mogli primiti cjepivo protiv ospica.

- ▶ Molimo obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije cijepljenja o Vašoj terapiji lijekom HyQvia.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Bolesnici mogu imati nuspojave (na primjer omaglicu ili mučninu) tijekom terapije lijekom HyQvia, koje mogu imati utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako se to dogodi, morate pričekati dok reakcije ne nestanu.

### **HyQvia sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 5,0 – 60,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinske soli) u jednoj bočici rekombinantne humane hijaluronidaze lijeka HyQvia. To odgovara 0,25 – 3 % preporučenog maksimalnog dnevnog uosa natrija za odraslu osobu. Sastojak IG 10% sadrži zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati lijek HyQvia**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Infuzija lijeka HyQvia mora se dati pod kožu (supkutana ili s.c. primjena).

Terapiju lijekom HyQvia započet će Vaš liječnik ili medicinska sestra, ali ćete vjerojatno Vi moći nastaviti primjenu lijeka kod kuće nakon što primite nekoliko prvih infuzija pod medicinskim nadzorom i nakon što Vi (i/ili Vaš staratelj) dobijete prikladne upute kako to činiti. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete možete li primjenjivati lijek HyQvia kod kuće. Nemojte započeti terapiju lijekom HyQvia kod kuće dok niste dobili potpune upute.

## Doziranje

Vaš liječnik izračunat će ispravnu dozu za Vas na temelju Vaše tjelesne težine, prethodnih terapija koje ste možda primili i Vašeg odgovora na terapiju. Preporučena početna doza je ona koja isporučuje od 400 do 800 mg djelatne tvari po kg tjelesne težine mjesečno. Na početku ćete dobivati četvrtinu navedene doze u razmacima od 1 tjedna. To će se postupno povećavati sa sljedećim infuzijama, pa ćete dobivati veće doze u razmacima od 3 do 4 tjedna. Ponekad Vaš liječnik može preporučiti da se veće doze podijele i daju istodobno na dva mjesta. Nadalje, Vaš liječnik može prilagoditi dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

## Početak liječenja

Vašu terapiju će započeti liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u liječenju bolesnika sa slabim imunološkim sustavom i u savjetovanju bolesnika za kućno liječenje. Bit ćete pažljivo nadzirani tijekom cijelog trajanja infuzije i najmanje 1 sat nakon prekida infuzije kako bi se vidjelo koliko dobro podnosite lijek. Na početku će Vaš liječnik ili medicinska sestra infuziju primijeniti sporo, zatim će je postupno ubrzati tijekom prve infuzije i prilikom sljedećih infuzija. Kada Vaš liječnik ili medicinska sestra pronađe ispravnu dozu i brzinu infuzije za Vas, možda će Vam dopustiti da se sami liječite kod kuće.

## Kućno liječenje

Dobit ćete upute o:

- tehnikama infuzije bez mikroba (aseptičke);
- uporabi infuzijske pumpe ili automatske štrcaljke (po potrebi);
- vođenju dnevnika terapije;
- mjerama koje treba poduzeti u slučaju teških nuspojava.

Morate se strogo pridržavati uputa Vašeg liječnika što se tiče doze, brzine infuzije i rasporeda primanja infuzije lijeka HyQvia kako bi Vaše liječenje bilo uspješno.

	<b>Osobe &lt; 40 kg</b>		<b>Osobe ≥ 40 kg</b>	
Interval/minute	Prve dvije infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)	Sljedeće 2-3 infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)	Prve dvije infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)	Sljedeće 2-3 infuzije (ml/sat/mjesto infuzije)
10 minuta	5	10	10	10
10 minuta	10	20	30	30
10 minuta	20	40	60	120
10 minuta	40	80	120	240
Ostatak infuzije	80	160	240	300

## **Ako imate curenje na mjestu primjene infuzije**

Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru bi li druga veličina igle bila prikladnija za Vas. Svaku promjenu veličine igle treba nadzirati nadležni liječnik.

## **Ako primijenite više lijeka HyQvia nego što ste trebali**




Ako mislite da ste primijenili više lijeka HyQvia nego što ste trebali, što prije obavijestite svog liječnika.

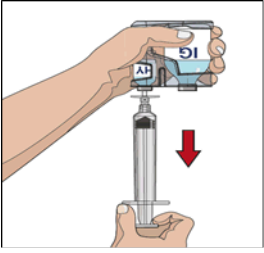
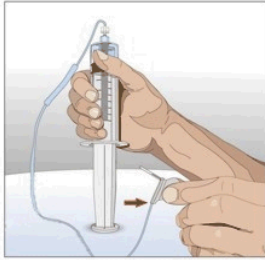
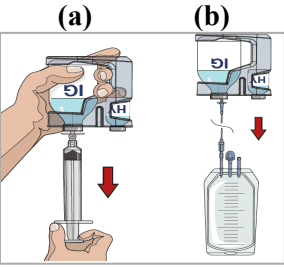
## Ako ste zaboravili primijeniti lijek HyQvia

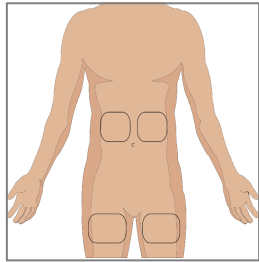
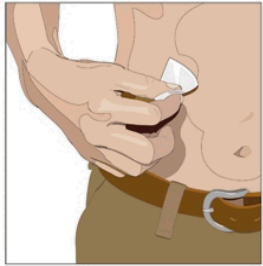
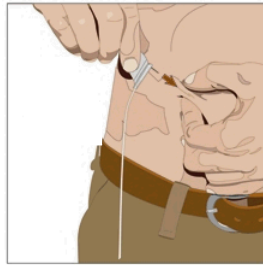
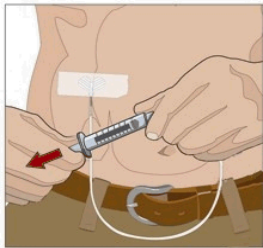
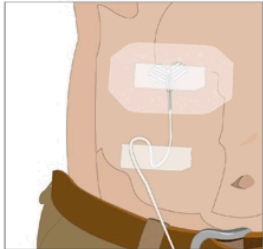
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako mislite da ste zaboravili primiti dozu lijeka HyQvia, što prije obavijestite svog liječnika.

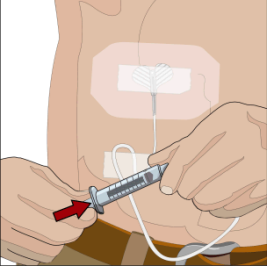
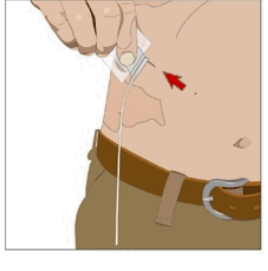
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### Detaljne upute za uporabu pronaći ćete u nastavku.

<p><b>1. Izvadite lijek HyQvia iz kutije:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prije uporabe bočice trebaju dosegnuti sobnu temperaturu. To može potrajati do 60 minuta. Ne upotrebljavajte uređaje za zagrijavanje, uključujući mikrovalne uređaje.</li><li>• <b>Nemojte zagrijavati ili mučkati lijek HyQvia.</b></li><li>• <i>Provjerite svaku bočicu lijeka HyQvia prije primjene:</i><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Rok trajanja:</b> nemojte koristiti nakon isteka roka valjanosti.</li><li>• <b>Boja:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Rekombinantna ljudska hijaluronidaza mora biti bistra i bezbojna.</li><li>○ Normalni ljudski imunoglobulin 10% mora biti bistar i bezbojan ili blijedožut.</li><li>○ Ako je bilo koja od tekućina zamućena ili sadrži čestice, nemojte je primijeniti.</li></ul></li><li>• <b>Zatvarač: ljubičasti</b> zaštitni zatvarač se nalazi na jedinici s dvostrukom bočicom. Nemojte primijeniti lijek ako nema zatvarača.</li></ul></li></ul>	
<p><b>2. Prikupite sav isporučeni materijal:</b> Sakupite <i>sve predmete</i> potrebne za infuziju. Predmeti uključuju: jedinicu/e s dvostrukom bočicom lijeka HyQvia, isporučeni materijal za infuziju (komplet supkutane igle, spremnik s otopinom (vrećica ili štrcaljka), sterilni prozirni flaster i ljepljivu traku, cjevčica pumpe, naprave za prijenos, štrcaljke, gaza i ljepljiva traka), spremnik za oštre predmete, pumpu, dnevnik terapije i drugi materijal po potrebi.</p>	
<p><b>3. Pripremite čisto radno područje.</b></p>	
<p><b>4. Operite ruke:</b> Temeljito operite ruke. Uzmite sav prikupljen materijal i otvorite ga prema uputama Vašeg zdravstvenog radnika.</p>	
<p><b>5. Otvorite jedinicu/e s dvostrukom bočicom HyQvia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uklonite ljubičaste zaštitne zatvarače i pobrinite se da su uklonjeni plavi zatvarači na bočicama. U suprotnom, ručno uklonite plave zatvarače kako biste izložili čepove na bočicama.</li><li>• Pripremite prijenos komponente rekombinantne ljudske hijaluronidaze lijeka HyQvia tako da svaki čep bočice prebrišete vatom natopljenom alkoholom, ako su Vas tako uputili, i pričekajte da se osuši na zraku (najmanje 30 sekundi).</li></ul>	

<p><b>6. Pripremite bočicu rekombinantne ljudske hijaluronidaze (HY):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izvadite manju sterilnu štrcaljku iz pakiranja i priključite je na neventilirani šiljasti priključak ili iglu (naprava).</li> <li>• Povucite prema natrag klip, napunite manju štrcaljku zrakom u istoj količini koliko je i rekombinantne ljudske hijaluronidaze u bočici (bočicama) HY.</li> <li>• Uklonite zatvarač s igle/neventilirane naprave za prijenos.</li> <li>• Stavite vrh igle/neventilirane naprave za prijenos u središte čepa na bočici i gurnite ga ravno prema dolje. Utisnite zrak u bočicu.</li> <li>• Postavite bočicu naopako, s iglom/neventiliranom napravom za prijenos u bočici. Vrh štrcaljke okrenut je prema gore.</li> <li>• Izvucite cijeli sadržaj rekombinantne ljudske hijaluronidaze u štrcaljku.</li> <li>• Ponovite korak br. 6 ako je za Vašu dozu potrebna više od jedne bočice rekombinantne ljudske hijaluronidaze.</li> <li>• Ako je moguće, sakupite svu rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu koju trebate za cijelu dozu IgG-a u istu štrcaljku.</li> <li>• Okrenite vrh štrcaljke prema gore i izbacite mjehuriće zraka tako da lagano kuckate prstom po štrcaljki dok je njezin vrh okrenut prema gore. Polako i pažljivo gurajte klip kako biste izbacili sav preostali zrak.</li> </ul>	
<p><b>7. Pripremite komplet igle s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (HY):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pričvrstite štrcaljku napunjenu rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom na komplet igle.</li> <li>• Gurnite klip manje štrcaljke kako biste uklonili zrak i napunite komplet igle do jezičaka igle rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Napomena:</i> Vaš zdravstveni radnik može preporučiti uporabu "Y" priključka (za više od jednog mjesta primjene infuzije) ili drugi komplet igle.</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>8. Pripremite bočicu normalnog ljudskog imunoglobulina 10%:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pripremite prijenos komponente ljudskog imunoglobulina 10% lijeka HyQvia tako da svaki čep bočice prebrišete vatom s alkoholom, ako su Vas tako uputili, i pričekate da se osuši na zraku (najmanje 30 sekundi).</li> <li>• Infuzija normalnog ljudskog imunoglobulina 10% HyQvia može se dati na jedan od sljedeća dva načina: <ul style="list-style-type: none"> <li>o sakupljanjem iz bočica u veću štrcaljku <b>(a)</b> ili infuzijsku vrećicu <b>(b)</b> prema uputama Vašeg zdravstvenog radnika, ovisno o pumpi koju ćete koristiti; ili</li> <li>o neposredno iz bočice IG-a. Stavite šiljasti priključak ventilirane cijevi pumpe ili šiljasti priključak i ventiliranu iglu u bočicu/e normalnog ljudskog imunoglobulina 10%. Napunite cjevčicu infuzijske pumpe i stavite sa strane sve dok niste primijenili rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.</li> </ul> </li> <li>• Ako je za cijelu dozu potrebno više od jedne bočice, probušite sljedeće bočice nakon što ste primijenili u potpunosti prvu bočicu.</li> </ul>	

<p><b>9. Pripremite pumpu:</b> Pridržavajte se uputa proizvođača prilikom pripreme pumpe.</p>	
<p><b>10. Pripremite mjesto primjene infuzije:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odaberite mjesto/a infuzije na srednjem ili gornjem dijelu trbuha ili na bedru. Vidjeti sliku za predviđena mjesta primjene infuzije. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Odaberite mjesta na suprotnim stranama tijela ako ste dobili uputu da infuziju primite na dva mjesta pri dozama iznad 600 ml.</li> </ul> </li> <li>• Izbjegavajte koštana područja, vidljive krvne žile, ožiljke i sva upaljena ili zaražena područja.</li> <li>• Kružno mijenjajte mjesta primjene infuzije sa svakom novom infuzijom tako da odabirete suprotnu stranu tijela.</li> <li>• Ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik, očistite mjesto/a infuzije tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se osuši (najmanje 30 sekundi).</li> </ul>	 
<p><b>11. Uvedite iglu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skinite pokrov igle. Čvrsto uhvatite nabor kože od približno 2 do 2,5 cm između dva prsta.</li> <li>• Potpuno uvedite iglu do jezičaca igle brzim pokretom ravno u kožu pod kutom od 90 stupnjeva. Jezičci igle moraju biti položeni na kožu.</li> <li>• Pričvrstite iglu u mjestu sterilnom ljepljivom trakom.</li> <li>• Ponovite taj korak ako je predviđeno i drugo mjesto primjene infuzije.</li> </ul>	<p>U kožu pod kutom od 90 stupnjeva</p> 
<p><b>12. Provjerite je li igla ispravno postavljena prije početka infuzije ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik.</b></p>	
<p><b>13. Pričvrstite iglu za kožu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pričvrstite iglu/e na mjestu sterilnim prozirnim flasterom preko igle.</li> <li>• Redovito provjeravajte mjesto/a infuzije tijekom cijelog trajanja infuzije da nije došlo do pomicanja ili curenja.</li> </ul>	

<p><b>14. Prvo započnite primjenu infuzije rekombinantne ljudske hijaluronidaze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polako gurajte klip manje štrcaljke s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom početnom brzinom po mjestu primjene infuzije do otprilike 1 do 2 ml u minuti, a ubrzajte ako to podnosite.</li> <li>• Ako koristite pumpu, pripremite pumpu za primjenu infuzije rekombinantne ljudske hijaluronidaze početnom brzinom po mjestu primjene infuzije od 60 do 120 ml u satu, a ubrzajte ako to podnosite.</li> </ul>	
<p><b>15. Primijenite normalni ljudski imunoglobulin 10%:</b>          Nakon primjene cijelog sadržaja manje štrcaljke (rekombinantne ljudske hijaluronidaze), odvojite štrcaljku od spojnika kompleta supkutane igle.          Priključite cjevčicu pumpe ili veću štrcaljku koja sadrži normalni ljudski imunoglobulin 10% na komplet igle.          Primijenite normalni ljudski imunoglobulin 10% uz pomoć pumpe brzinama koje je propisao Vaš zdravstveni radnik i započnite s infuzijom.</p>	
<p><b>16. Isperite cjevčicu pumpe kada je infuzija dovršena, ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik, priključite vrećicu s fiziološkom otopinom na cjevčicu pumpe/komplet supkutane igle kako biste potisnuli normalni ljudski imunoglobulin 10% do jezičaka igle.</li> </ul>	
<p><b>17. Uklonite komplet supkutane igle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uklonite komplet supkutane igle tako da otpustite oblogu sa svih strana.</li> <li>• Povucite jezičke igle ravno prema gore i prema van.</li> <li>• Lagano pritisnite komadić gaze preko mjesta uboda igle i prekrijte zaštitnom oblogom.</li> <li>• Bacite iglu/e u spremnik za oštre predmete.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odložite spremnik za oštre predmete prema uputama dobivenima uz spremnik, ili se obratite zdravstvenom radniku.</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>18. Zabilježite infuziju:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odvojite naljepnicu s bočice lijeka HyQvia, na kojoj je naveden broj serije proizvoda i rok trajanja, i stavite naljepnicu u Vaš dnevnik terapije.</li> <li>• Zapišite datum, vrijeme, dozu, mjesto/a infuzije (kako bi Vam pomoglo pri kružnom mijenjanju mjesta) i bilo kakve reakcije nakon svake infuzije.</li> <li>• Bacite svaki neiskorišteni lijek u bočici i materijal za jednokratnu uporabu prema preporuci Vašeg zdravstvenog radnika.</li> <li>• Javite se liječniku za kontrolu prema uputama.</li> </ul>	

#### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke nuspojave, kao što su glavobolja, zimica, ili bolovi u tijelu, mogu se smanjiti usporavanjem brzine infuzije.

## Ozbiljne nuspojave

Infuzije lijekova kao što je HyQvia mogu povremeno izazvati ozbiljne, ali rijetke, alergijske reakcije. Kod Vas bi se mogao pojaviti nagli pad krvnog tlaka i, u pojedinim slučajevima, anafilaktički šok. Liječnici su svjesni mogućih nuspojava i pratit će Vas tijekom i nakon početnih infuzija. Tipični znakovi ili simptomi uključuju sljedeće: osjećaj ošamućenosti, omaglica ili nesvjestica, kožni osip i svrbež, oticanje usta ili grla, otežano disanje, zviždanje u plućima pri disanju, abnormalna brzina otkucaja srca, bol u prsima, plave usnice ili prste na rukama ili nogama, zamagljeni vid.

- Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od navedenih znakova tijekom infuzije.
- Prilikom primjene lijeka HyQvia kod kuće morate primijeniti infuziju uz nazočnost odabranog staratelja koji će Vam pomoći pripaziti na alergijske reakcije, zaustaviti infuziju i zatražiti pomoć ako bude potrebno.
- Molimo pročitajte također dio 2 ove upute o riziku alergijskih reakcija i primjeni lijeka HyQvia kod kuće.

## Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 infuzija):

Bol mjestu primjene infuzije, uključujući blagu do umjerenu nelagodu i osjetljivost. Te reakcije uglavnom nestaju u roku od nekoliko dana.

## Česte nuspojave (mogu se pojaviti u 1 na 10 infuzija):

Reakcije na mjestu primjene infuzije: uključuju crvenilo, oticanje, svrbež, otvrdnuće i osip na mjestu primjene infuzije. Te reakcije uglavnom nestaju u roku od nekoliko dana. Glavobolja, umor, mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, bol u mišićima ili zglobovima, bol u prsima, vrućica, osjećaj slabosti i opće loše osjećanje.

## Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u 1 na 100 infuzija):

Zimica, migrena, povišeni krvni tlak, omaglica, nadutost trbuha, kožni osip/alergijski osip/crvenilo, svrbež, bol u prsnom košu, rukama i/ili nogama, oticanje spolnih organa (zbog širenja otekline s mjesta primjene infuzije), oticanje nogu, stopala i gležnjeva, pozitivne pretrage krvi na protutijela.

## Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Preosjetljivost, bolest nalik gripu, curenje na mjestu primjene infuzije, upala moždanih ovojnica (aseptički meningitis).

## Nuspojave zabilježene sa sličnim lijekovima

Sljedeće su nuspojave opažane s infuzijom lijekova poput normalnog ljudskog imunoglobulina 10% pod kožu (supkutano). Iako te nuspojave nisu do sada opažene uz lijek HyQvia, postoji mogućnost da se pojave kod nekih osoba koje primjenjuju lijek HyQvia:

Drhtanje, trnci u ustima, ubrzani otkucaji srca, alergijske reakcije, navala crvenila ili bljedilo, hladne ruke ili stopala, nedostatak zraka, oticanje lica, prekomjerno znojenje, ukočenost mišića izmijenjeni rezultati jetrenih proba (povišena vrijednost alanin-aminotransferaza).

Sljedeće su rijetke nuspojave opažane kod bolesnika koji su primjenjivali lijekove poput normalnog ljudskog imunoglobulina 10% u venu (intravenski). Te reakcije nisu dosad primijećene uz lijek HyQvia, ali postoji mala mogućnost da se pojave kod nekoga tko primjenjuje lijek HyQvia:

Ugrušci krvi u krvnim žilama (tromboembolijski događaji), koji dovode do srčanog udara, moždanog udara, začepljenja dubokih vena ili krvnih žila koje opskrbljuju pluća (plućne embolije), poremećaj ili zatajenje bubrega, uništavanje crvenih krvnih stanica (hemoliza).

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek HyQvia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza „Rok valjanosti“ ili ”EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ne protresati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte primijeniti lijek ako su otopine zamućene ili sadrže čestice ili naslage.

Nakon otvaranja, neiskorištene otopine u bočicama valja zbrinuti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što HyQvia sadrži

HyQvia je jedinica s dvostrukom bočicom koja sadrži:

- otopinu rekombinantne ljudske hijaluronidaze (1. korak za lijek HyQvia/Infundirati prvo po redu) i
- otopinu normalnog ljudskog imunoglobulina 10% (2. korak za lijek HyQvia/Infundirati drugo po redu).

Sadržaj svake bočice opisan je u nastavku:

### 1. Rekombinantna ljudska hijaluronidaza

Ova bočica sadrži rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.

Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev fosfat, ljudski albumin, dinatrijeva sol etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA), kalcijev klorid i voda za injekcije (vidjeti također dio 2, ”HyQvia sadrži natrij”).

### 2. Normalni ljudski imunoglobulin 10%

Jedan ml ove bočice sadrži 100 mg normalnog ljudskog imunoglobulina, od kojeg je najmanje 98% imunoglobulina G (IgG).

Djelatna tvar lijeka HyQvia je normalni ljudski imunoglobulin. Lijek sadrži imunoglobulin A (IgA) u tragovima (ne više od 140 mikrograma/ml, 37 mikrograma u prosjeku).



Drugi sastojci ove bočice su glicin i voda za injekcije.

### Kako HyQvia izgleda i sadržaj pakiranja

HyQvia je dostupna kao pakiranje koje sadrži:

- jednu staklenu bočicu rekombinantne ljudske hijaluronidaze i
- jednu staklenu bočicu normalnog ljudskog imunoglobulina 10%.

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je bistra i bezbojna otopina.

Normalni ljudski imunoglobulin 10% je bistra i bezbojna ili blijedožuta otopina.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

<b>Rekombinantna ljudska hijaluronidaza</b>	<b>Normalni ljudski imunoglobulin 10%</b>	
<b>Volumen (ml)</b>	<b>Protein (grami)</b>	<b>Volumen (ml)</b>
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Beč  
Austrija

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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

**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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća o zatraženom neintervencijskom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS) za prethodno navedeni(e) lijek(ove), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Završno izvješće o ispitivanju koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu je s njegovom obavezom provođenja PASS ispitivanja radi procjene dugoročne sigurnosti i primjene lijeka HyQvia u bolesnika koji se njime liječe, kao što je zatraženo prilikom inicijalnog davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke završnog izvješća o PASS ispitivanju, PRAC smatra da su izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka rezultata ispitivanja prethodno navedenog(ih) lijeka(ova), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika prethodno navedenog(ih) lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CHMP-a da je potrebna izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedeni(e) lijek(ove).