

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

HyQvia 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning til subkutan bruk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

HyQvia er en todelt enhet som består av ett hetteglass med immunglobulin, normalt (humant) (immunglobulin 10 % eller IG 10 %) og ett hetteglass med rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20).

Immunglobulin, normalt (humant) (SCIg)*

Én ml inneholder:

Immunglobulin, normalt (humant) 100 mg
(renhet på minst 98 % IgG)

Hvert hetteglass på 25 ml inneholder: 2,5 g immunglobulin, normalt (humant)

Hvert hetteglass på 50 ml inneholder: 5 g immunglobulin, normalt (humant)

Hvert hetteglass på 100 ml inneholder: 10 g immunglobulin, normalt (humant)

Hvert hetteglass på 200 ml inneholder: 20 g immunglobulin, normalt (humant)

Hvert hetteglass på 300 ml inneholder: 30 g immunglobulin, normalt (humant)

Fordeling av IgG-underklasser (omtrentlige verdier):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Det maksimale innholdet av IgA er 140 mikrogram/ml.

*Fremstilt fra plasma fra humane donorer.

Hjelpestoffer med kjente effekter

- Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Rekombinant human hyaluronidase er et rensed glykoprotein med 447 aminosyrer fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

- Natrium (som klorid og som fosfat)

Det totale natriuminnholdet i rekombinant human hyaluronidase er 4,03 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning (infusjonsvæske)

IG 10 % er en klar eller lett opaliserende og fargeløs eller blek gul oppløsning. Oppløsningen har en pH på 4,6–5,1 og en osmolalitet på 240–300 mosmol/kg.

Rekombinant human hyaluronidase er en klar, fargeløs oppløsning. Oppløsningen har en pH på 6,5–8,0 og en osmolalitet på 290–350 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Erstatningsterapi hos voksne, barn og ungdommer (0–18 år) ved:

- Primære immunsviktsykdommer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon (se pkt 4.4).
- Sekundære immunsviktsykdommer (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)* eller IgG-nivå i serum på < 4 g/l.

*PSAF = mangel på minst to gangers økning i IgG-antistofftiter etter pneumokokkpolysakkarid- og polypeptidantigenvaksiner

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Erstatningsterapien skal startes og overvåkes under tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av immunsvikt.

Dosering

Dosen og doseregimet avhenger av indikasjonen.
Legemidlet skal administreres via den subkutane veien.

Ved erstatningsterapi kan dosen måtte tilpasses individuelt, avhengig av farmakokinetisk og klinisk respons. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos pasienter som er undervektige eller overvektige.

Følgende doseringsregimer er angitt som retningsgivende:

Erstatningsterapi ved primære immunsviktsykdommer (som definert i 4.1)

Pasienter som ikke har fått immunoglobulinterapi før

Dosen som trengs for å oppnå et basisnivå på 6 g/l, er i størrelsesorden 0,4–0,8 g/kg kroppsvekt per måned. Doseringsintervallet for å opprettholde steady state-nivå varierer i området 2–4 uker.

Basisnivået bør måles og evalueres i forbindelse med forekomst av infeksjon. For å redusere hyppigheten av infeksjoner kan det være nødvendig å øke dosen og ta sikte på høyere basisnivå (> 6 g/l).

Når behandlingen innledes, anbefales det at behandlingsintervallene for de første infusjonene forlenges gradvis fra en 1-ukersdose til opptil en 3- eller 4-ukersdose. Den akkumulerte månedlige dosen av IG 10 % skal deles i 1-ukersdose, 2-ukersdose osv. i henhold til de planlagte intervallene for behandling med HyQvia.

Pasienter som tidligere er behandlet med immunoglobulin administrert intravenøst

For pasienter som bytter direkte fra intravenøs administrasjon av immunoglobulin, eller som har fått en tidligere intravenøs dose av immunoglobulin som det kan henvises til, skal legemidlet administreres med samme dose og med samme hyppighet som ved deres tidligere intravenøse behandling med immunoglobulin. Hvis pasienter tidligere var underlagt et 3-ukers doseringsregime, kan man øke intervallet til 4 uker ved å administrere de samme ukentlige ekvivalentene.

Pasienter som tidligere er behandlet med immunoglobulin administrert subkutant

For pasienter som for tiden får administrert immunoglobulin subkutant, er den innledende dosen av HyQvia den samme for som subkutan behandling, men den kan justeres til 3 til 4 ukers intervall. Den første infusjonen med HyQvia skal gis én uke etter den siste behandlingen med tidligere immunoglobulin.

Sekundære immunsvikter (som definert i 4.1)

Den anbefalte dosen er 0,2–0,4 g/kg hver tredje til fjerde uke.

IgG-bunnivåer skal måles og vurderes sammen med forekomst av infeksjon. Dosen skal justeres etter behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner. Hos pasienter med vedvarende infeksjon kan det være nødvendig med en økning. Når pasienten anses for å forbli infeksjonsfri, kan en dosereduksjon vurderes.

Pediatrik populasjon

Dosering for hver indikasjon bestemmes ut fra kroppsvekt og justeres i forhold til det kliniske resultatet av tilstanden nevnt ovenfor. Dosering hos barn og ungdom (0–18 år) er derfor ikke forskjellig fra dosering hos voksne. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

- Dette legemidlet er kun til subkutan bruk og skal ikke administreres intravenøst.
- Inspiser visuelt begge komponentene av HyQvia for misfarging og partikler før administrasjon.
- La nedkjølt produkt oppnå romtemperatur før bruk. Ikke bruk oppvarmingsenheter, inkludert mikrobølgeovn.
- Ikke rist.
- Dette legemidlet består av to hetteglass. Ikke bland komponentene i dette legemidlet.

Hvert hetteglass med IG 10 % leveres med en korresponderende mengde av rekombinant human hyaluronidase som angitt i tabellen nedenfor. Alt innholdet av hetteglasset med rekombinant human hyaluronidase skal administreres uavhengig av om hele innholdet av hetteglasset med IG 10 % blir administrert. De to komponentene av legemidlet må administreres etter hverandre gjennom samme nål, først rekombinant human hyaluronidase og deretter IG 10 % som beskrevet nedenfor.

Administrasjonsskjema for HyQvia		
Rekombinant human hyaluronidase	Immunglobulin, normalt (humant) 10 %	
Volum (ml)	Protein (gram)	Volum (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Lekkasje på infusjonsstedet kan forekomme under eller etter subkutan administrasjon av immunglobulin, inkludert HyQvia. Vurder å bruke lengre nåler og/eller mer enn ett infusjonssted. En eventuell endring av nålestørrelsen må overvåkes av behandlende lege.

Hvis subkutan infusjon av HyQvia brukes til hjemmebehandling, bør behandlingen startes og overvåkes av en lege som har erfaring i veiledning av pasienter for hjemmebehandling. Pasienten skal instrueres i infusjonsteknikker, bruk av en infusjonspumpe eller sprøytetpumpe, føring av behandlingsjournal, gjenkjennelse av mulige alvorlige bivirkninger samt tiltak dersom disse oppstår.

HyQvia kan brukes til å administrere en full terapeutisk dose på ett eller to steder opptil hver fjerde uke. Tilpass frekvensen og antallet infusjonssteder i henhold til volum, totalt infusjonstid, og toleranse, slik at pasienten får den samme ukentlige ekvivalentdosen. Dersom en pasient glemmer en dose, administreres den glemte dosen så snart som mulig, og deretter gjenopptas planlagt aktuell behandling.

Komponenten IG 10 % skal infunderes ved bruk av Pumpe. rHuPH20 kan enten injiseres for hånd eller infunderes med Pumpe. En nål på 24 G kan være nødvendig for å infundere pasienter med en

strømningsrate på 300 ml/time/infusjonssted. Nåler med en mindre diameter kan imidlertid brukes hvis en lavere strømningsrate er akseptabel. For rekombinant human hyaluronidase med hetteglasstørrelsen 1,25 ml bruker du en nål på 18–22 G til å trekke ut innholdet i hetteglasset for å hindre at proppen presses gjennom eller at nålen river løs flak av proppen ("coring"). For alle andre hetteglasstørrelser kan en nål eller nålefri enhet brukes til å trekke ut innholdet i hetteglasset.

Det foreslåtte stedet / de foreslåtte stedene for infusjon av legemidlet er midtre til øvre abdomen og lårene. Hvis to steder brukes, bør de to infusjonsstedene befinne seg kontralateralt på kroppen. Unngå benfremspring og områder med arr. Produktet skal ikke infunderes ved eller rundt et infisert eller akutt betent område på grunn av den potensielle risikoen for spredning av en lokalisert infeksjon.

Det anbefales at komponenten med rekombinant human hyaluronidase administreres med konstant hastighet, og at administrasjonshastigheten for IG 10 % ikke økes utover de anbefalte hastighetene, spesielt når pasienten nettopp har startet behandling med HyQvia.

Først infunderes hele dosen av rekombinant human hyaluronidase-oppløsning med en hastighet på 1 til 2 ml/minutt per infusjonssted eller hastigheten som tolereres. Innen 10 minutter etter rekombinant human hyaluronidase skal den fulle dosen av IG 10 % per sted infunderes gjennom det samme subkutane nålesettet.

Følgende infusjonshastigheter anbefales for IG 10 % per infusjonssted:

Intervall/ minutter	Personer < 40 kg		Personer ≥ 40 kg	
	Første to infusjoner (ml/time/ infusjonssted)	Påfølgende 2–3 infusjoner (ml/time/ infusjonssted)	Første to infusjoner (ml/time/ infusjonssted)	Påfølgende 2 til 3 infusjoner (ml/time/ infusjonssted)
10 minutter	5	10	10	10
10 minutter	10	20	30	30
10 minutter	20	40	60	120
10 minutter	40	80	120	240
Gjenværende infusjonsmengde	80	160	240	300

Hvis pasienten tåler de første infusjonene med full dose per sted og maksimal hastighet, kan en økning av hastighet for påfølgende infusjoner vurderes etter legens og pasientens skjønn.

For instruksjoner om bruk av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

HyQvia må ikke gis intravenøst eller intramuskulært.

Overfølsomhet overfor virkestoffet (IgG) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Overfølsomhet overfor humane immunglobuliner, spesielt i svært sjeldne tilfeller av IgA-mangel når pasienten har antistoffer mot IgA.

Kjent systemisk overfølsomhet overfor hyaluronidase eller rekombinant human hyaluronidase.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Hvis HyQvia ved et uhell blir administrert inn i en blodåre, kan pasienten utvikle sjokk.

Anbefalt infusjonshastighet som er oppgitt i pkt. 4.2, skal overholdes. Pasienter må overvåkes tett i infusjonsperioden, spesielt hos pasienter som starter med behandling.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang, eller, i sjeldne tilfeller, når produktet med humant normalt immunglobulin byttes ut, eller når det har gått lang tid siden forrige infusjon.

Potensielle komplikasjoner kan ofte unngås ved å:

- infundere produktet sakte til å begynne med (se pkt. 4.2).
- sikre at pasienter overvåkes nøye for eventuelle symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med normalt humant immunglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt immunglobulinprodukt, eller der det har gått lang tid siden forrige infusjon, bør overvåkes under den første infusjonen og den første timen etter den første infusjonen, for å avdekke potensielle tegn til bivirkninger.

Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrasjonen.

- Når behandling gis hjemme, skal en annen ansvarlig person kunne gi støtte for å behandle bivirkninger eller tilkalle hjelp hvis det oppstår alvorlige bivirkninger. Pasienter med egenbehandling hjemme og/eller deres hjelpere skal også få opplæring i å oppdage tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner.

Ved bivirkninger skal enten administrasjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Nødvendig behandling avhenger av bivirkningenes natur og alvorlighetsgrad. Ved sjokk må infusjonen umiddelbart avbrytes og pasienten behandles for sjokk.

Ingen kroniske endringer i huden ble observert i de kliniske studiene. Pasienter skal minnes på å rapportere eventuell kronisk inflammasjon, noder eller inflammasjon på infusjonsstedet, som varer mer enn noen få dager.

Overfølsomhet overfor IG 10 %

Ekte overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne. De kan spesielt forekomme hos pasienter med anti-IgA-antistoffer, som skal behandles med særskilt varsomhet. Pasienter med anti-IgA-antistoffer, der behandling med subkutane IgG-produkter forblir det eneste alternativet, skal bare behandles med HyQvia under nøye medisinsk tilsyn.

I sjeldne tilfeller kan humant normalt immunglobulin indusere et fall i blodtrykk med anafylaktisk reaksjon, også hos pasienter som har tolerert tidligere behandling med humant normalt immunglobulin.

- Hvis pasienten har høy risiko for allergiske reaksjoner, skal produktet administreres bare når støttebehandling er tilgjengelig ved livstruende reaksjoner.
- Pasienter skal informeres om de tidlige tegnene på anafylaksi/overfølsomhet (elveblest, pruritus, generell urtikaria, trykk for brystet, pipende pust og hypotensjon).
- Avhengig av alvorlighetsgraden til tilknyttede reaksjoner, og avhengig av medisinsk praksis, kan premedisinering forebygge denne typen reaksjon.
- Ved kjent anafylaktisk eller alvorlig overfølsomhet overfor humant immunglobulin skal det føres inn i pasientens journal.

Overfølsomhet overfor rekombinant human hyaluronidase

Enhver mistanke om allergiske eller anafylaksilignende reaksjoner etter administrering av rekombinant human hyaluronidase krever umiddelbar avbrytelse av infusjonen, og standard medisinsk behandling skal administreres om nødvendig.

Immunogenisiteten til rekombinant human hyaluronidase

Utvikling av ikke-nøytraliserende antistoffer mot komponenten rekombinant human hyaluronidase har blitt rapportert hos pasienter som fikk HyQvia, i kliniske studier. Det eksisterer et potensial for at slike antistoffer kan krysst reagere med endogent PH20, som er kjent for å uttrykkes i testiklene, epididymis og spermaen hos voksne menn. Det er ukjent om disse antistoffene kan ha noen klinisk signifikans hos mennesker.

Tromboembolisme

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, dyp venetrombose og lungeemboli har vært forbundet med bruk av immunglobuliner. Før bruk av immunglobuliner må pasienter være tilstrekkelig hydrert. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med forhåndseksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hendelser (for eksempel høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere vaskulær sykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervete eller arvelige trombofilisyrdommer, pasienter med lange perioder med immobilisering, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdommer som øker blodets viskositet). Det skal overvåkes for tegn og symptomer på trombose, og blodviskositeten må evalueres hos pasienter med risiko for hyperviskositet. Trombose kan også forekomme ved fravær av kjente risikofaktorer.

Pasienter skal informeres om de første symptomene på tromboemboliske hendelser, inkludert kortpustethet, smerte og opphovning i arm/ben, nevrologisk synssvikt og smerter i brystet, og skal få beskjed om å kontakte lege straks når symptomer inntreffer.

Hemolytisk anemi

Immunglobulinprodukter inneholder antistoffer mot blodgrupper (f.eks. A, B og D), som kan virke som hemolysiner. Disse antistoffene bindes til røde blodcellers epitoper, (som kan detekteres som en positiv direkte antiglobulintest [DAT, (Coombs' test)]) og kan, i sjeldne tilfeller, forårsake hemolyse. Personer som får immunglobulinprodukter, skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse.

Akutt nyresvikt

Alvorlig nyrebivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som fikk intravenøs behandling med immunglobulin, spesielt produkter som inneholdt sukrose (HyQvia inneholder ikke sukrose).

Aseptisk meningitt-syndrom (AMS)

Det er blitt rapportert forekomst av meningitt-syndrom i forbindelse med intravenøs og subkutan behandling med immunglobulin. Symptomene begynner vanligvis i løpet av noen timer til 2 dager etter immunglobulinbehandling. Pasienter må informeres om de første symptomene, som omfatter alvorlig hodepine, nakkestivhet, tretthet, feber, fotofobi, kvalme og oppkast. Seponering av immunglobulinbehandling kan føre til bedring av AMS innen flere dager uten følgesykdommer. Studier av cerebrospinalvæske er ofte positive når det gjelder pleocytose med opptil flere tusen celler per mm³, i hovedsak fra granulocytserien, samt forhøyede proteinnivåer opptil flere hundre mg/dl.

AMS kan forekomme hyppigere i tilknytning til intravenøs behandling med høy dose (2 g/kg) immunglobulin. Data etter markedsføring viser ingen klar korrelasjon mellom AMS og høyere doser. Høyere insidens av AMS ble observert hos kvinner.

Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i HyQvia

Dette legemidlet inneholder ikke sukker.

Interferens med serologiske prøver

Etter infusjon av immunglobuliner kan den midlertidige økningen i de passivt overførte antistoffene i pasientens blod føre til misvisende positive resultater av serologiske prøver.

Passiv overføring av antistoffer til erytrocytenes overflateantigener (f.eks. A, B og D) kan interferere med noen serologiske prøver for antistoffer til røde celler, for eksempel direkte antiglobulin-test (DAT, direkte Coombs' test).

Infusjoner av immunglobulinprodukter kan føre til falske positive resultater i analyser som avhenger av deteksjon av beta-D-glukaner for diagnose av soppinfeksjon. Dette kan vare flere uker etter infusjon av produktet.

Overførbare stoffer

Humant normalt immunglobulin og humant serumalbumin (stabilisator for rekombinant human hyaluronidase) fremstilles fra humant plasma. Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter valg av donorer, screening av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke markører for infeksjon, samt bruk av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. På tross av dette kan ikke muligheten for overføring av smittestoffer utelukkes totalt når legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma blir administrert. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som er truffet, anses som effektive for kappevirus som humant immundefektvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), samt for de nakne virusene hepatitt A (HAV) og parvovirus B19.

Det finnes betryggende klinisk evidens for at hepatitt A eller parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas dessuten at antistoffinnholdet gir et viktig bidrag til virussikkerheten.

Natriuminnhold

Komponenten IG 10 % er er så godt som "natriumfri". Rekombinant human hyaluronidase inneholder følgende mengder (mg) natrium per hetteglass:

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

Dette tilsvarer 0,25 til 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pediatrik populasjon

De beskrevne advarsler og forsiktighetsregler gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende, svekkede virus

Administrering av immunglobulin kan, i en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder, redusere effekten av vaksiner med levende, svekkede virus som meslinger, røde hunder, kusma og vannkopper. Etter administrering av dette legemidlet skal det gå en periode på 3 måneder før vaksiner med levende, svekkede virus. Ved meslinger kan denne reduksjonen i effekten vedvare i opptil 1 år. Derfor skal pasienter som får meslingvaksine, få sjekket sin antistoffstatus.

Pediatriisk populasjon

De beskrevne interaksjoner gjelder både for voksne og barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk under graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske forsøk, og det skal derfor gis med forsiktighet til gravide kvinner og mødre som ammer.

Ni kvinner som på et tidspunkt var blitt behandlet med HyQvia, var inkludert i et prospektivt, ukontrollert, multisenters graviditetsregister (studie 161301) etter markedsføring. Av de 8 graviditetene med kjent utfall var det 8 levendefødte med normal APGAR-skår. Det var ingen rapporterte fødselskomplikasjoner. Det ble ikke rapportert noen bivirkninger relatert til HyQvia. Fire mødre ble testet for anti-rHuPH20-bindende eller -nøytraliserende antistoffer, og ingen antistoffer ble påvist.

Immunglobulinprodukter er påvist å krysse morkaken i økende grad under tredje trimester. Klinisk erfaring med immunoglobuliner tyder på at ingen skadevirkninger på graviditetens forløp eller på fosteret og det nyfødte barnet kan forventes,

Det er utført studier av utviklings- og reproduksjonstoksikologi med rekombinant human hyaluronidase i mus og kaniner. Ingen bivirkninger på graviditet og fosterutvikling var forbundet med anti-rHuPH20-antistoffer. I disse studiene ble morens antistoffer til rekombinant human hyaluronidase overført til avkommet *in utero*. Virkningene av antistoffer på komponenten i HyQvia med rekombinant human hyaluronidase på det humane embryo eller på human fosterutvikling er foreløpig ikke kjent (se punkt 5.3).

Amming

Immunoglobuliner utskilles i melken og kan bidra til å beskytte det nyfødte barnet mot patogener med mukosal inngangsvei. Ett spedbarn i graviditetsregistret (studie 161301) ble ammet. Alle bivirkningene ble rapportert som ikke relatert til nåværende eller tidligere behandling med HyQvia.

Fertilitet

Det foreligger for tiden ingen kliniske sikkerhetsdata for HyQvia om fertilitet.

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke kan forventes skadelige virkninger av IG 10 % på fertilitet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av rekombinant human hyaluronidase med hensyn til reproduksjonspotensial ved dosene som benyttes til å fasilitere administrering av IG 10 % (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

HyQvia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble rapportert hyppigst med HyQvia, var lokale reaksjoner. Systemiske bivirkninger som ble rapportert hyppigst, var hodepine, utmattelse og pyreksi. Flertallet av disse bivirkningene var milde til moderate.

Humant normalt immunglobulin

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, brekninger, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate korsryggsmerter kan forekomme av og til.

I sjeldne tilfeller kan humane immunglobuliner forårsake et plutselig fall i blodtrykk og, i enkeltstående tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist overfølsomhet ved tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på infusjonssteder: hevelse, ømhet, rødhet, indurasjon, lokal varme, kløe, blåmerker og utslett kan ofte forekomme.

Tilfeller av transient aseptisk meningitt, transiente hemolytiske reaksjoner, økning i serumkreatininnivå og/eller akutt nyresvikt har forekommet i forbindelse med humant normalt immunglobulin. Se pkt. 4.4.

Tromboemboliske reaksjoner som myokardinfarkt, slag, pulmonal emboli og dyp venetrombose er blitt observert i sjeldne tilfeller ved intravenøs og subkutan administrering av immunglobulinprodukter.

Rekombinant human hyaluronidase

De hyppigste bivirkningene som ble rapportert ved bruk etter markedsføring av rekombinant human hyaluronidase i lignende formuleringer administrert subkutan for dispersjon og absorpsjon av subkutan administrerte væsker eller legemidler, har vært milde lokale reaksjoner på infusjonsstedet, for eksempel erytem og smerte. Ødem er blitt rapportert hyppigst i forbindelse med administrering av store væskevolumer subkutan.

Antistoffer mot rekombinant human hyaluronidase

Totalt 13 av 83 personer som deltok i en pivotal studie, utviklet et antistoff som var i stand til å binde seg til rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20) minst én gang under den kliniske studien. Disse antistoffene var ikke i stand til å nøytralisere rekombinant human hyaluronidase. Ingen tidsbasert tilknytning mellom bivirkninger og forekomst av anti-rHuPH20-antistoffer kunne påvises. Det var ingen økning i insidensen eller alvorlighetsgraden av bivirkninger hos pasienter som utviklet antistoffer mot rekombinant human hyaluronidase.

Bivirkningstabell

Sikkerheten til HyQvia ble evaluert i 4 kliniske studier (160602, 160603, 160902 og 161101) med 124 unike pasienter med PID som fikk 3202 infusjoner.

Tabellen presentert nedenfor er i samsvar med MedDRA-organklasser (SOC og foretrukne termer).

Frekvenser per infusjon har blitt evaluert ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger oppført etter redusert alvorlighetsgrad.

Frekvens av bivirkninger med HyQvia				
<u>MedDRA- organklasser</u> (SOC)	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>
Gastrointestinale sykdommer		Brekninger, kvalme, smerter i abdomen (inkludert smerter i øvre og nedre abdomen og ømhet), diaré	Distensjon av abdomen	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Lokale reaksjoner (totalt) ^a : Smerter på infusjonsstedet (inkludert ubehag, ømhet, smerter i lyske)	Lokale reaksjoner (totalt): Erytem på infusjonsstedet, hevelse på infusjonsstedet (inkludert lokal hevelse og ødem), pruritus på infusjonsstedet (inkludert vulvovaginal pruritus) Pyreksi, astenitilstander (inkludert asteni, fatigue, letargi, malaise)	Lokale reaksjoner (totalt): Misfarging på infusjonsstedet, blåmerker på infusjonsstedet (inkludert hematom, hemoragi), masse på infusjonsstedet (inkludert nodul), varme på infusjonsstedet, indurasjon på infusjonsstedet, gravitasjonsødem / genital hevelse ^b (inkludert genitalt ødem, skrotal og vulvovaginal hevelse) Ødem (inkludert perifer, hevelse), frysninger, hyperhidrose	Brennende følelse
Undersøkelser			Positiv direkte Coombs' test	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, muskel-skjelett-brystsmertor	Artralgi, smerter i rygg, smerter i ekstremitet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Migrene, svimmelhet	
Hud- og underhudssykdommer			Erytem, utslett (inkludert erytematøst, papuløst, makulopapuløst), pruritus, urtikaria	

Frekvens av bivirkninger med HyQvia				
MedDRA- organklassesystem (SOC)	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>
Karsykdommer			Hypertensjon, økt blodtrykk	
Sykdommer i nyre og urinveier				Hemosiderinur i

^a Følgende bivirkninger er ikke oppført, men er regnet med i frekvensen for lokale reaksjoner: varmfølelse, parestesi på infusjonsstedet.

^b Det ble observert gravitasjonsødem / genital hevelse etter administrasjon i kvadrantene i nedre abdomen.

I tillegg til bivirkninger observert i kliniske studier har følgende bivirkninger blitt rapportert fra bruk etter markedsføring (frekvensen av disse bivirkningene er ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)):

Infeksiøse og parasittære sykdommer: aseptisk meningitt

Forstyrrelser i immunsystemet: hypersensitivitet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: influensalignende sykdom, lekkasje på infusjonsstedet

I tillegg til bivirkninger oppført ovenfor har følgende bivirkninger blitt rapportert ved immunoglobulinprodukter som administreres subkutant:

Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, tremor, takykardi, hypotensjon, rødming, pallor, perifer kuldefornemmelse, dyspné, oral parestesi, hevelse i ansikt, allergisk dermatitt, stivhet i muskler og skjelett, urtikaria på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, økt alaninaminotransferase (ALAT).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lokale reaksjoner som ble observert under den pivotale kliniske studien, omfatter milde hevelser på stedet (som forekommer ved de fleste infusjoner) på grunn av de store volumene som blir infundert, men som generelt ikke ble ansett som bivirkninger med mindre de forårsaket ubehag. Bare to tilfeller av lokale bivirkninger var alvorlige, smerte på infusjonsstedet og hevelse på infusjonsstedet. Det var to tilfeller av transient genitalt ødem, ett ble ansett som alvorlig, som oppstod ved diffusjon av legemidlet fra infusjonsstedet i abdomen. Det ble ikke observert hudendringer som ikke bedret seg under den kliniske studien.

Pediatrik populasjon

I den pivotale studien 160603 var det 2 av 24 pediatrike pasienter med totale anti-rHuPH20-antistoffnivåer ved eller over 1:160. Ingen hadde nøytraliserende antistoffer.

En prospektiv fase 4, multisenter studie i Europa evaluerte 42 pediatrike pasienter (alder 2 til < 18 år) som hadde mottatt tidligere immunoglobulinbehandling (studie 161504). Ingen nye sikkerhetsbekymringer ble identifisert. Ingen pasienter var positive (Titer \geq 160) for bindende antirHuPH20-antistoffer. HyQvia ble funnet å være sikkert og tolererbart blant pediatrike pasienter (2 til < 18 år) med PIDD.

Resultater av kliniske studier indikerer lignende sikkerhetsprofiler hos voksne og i den pediatrike populasjonen, inkludert natur, hyppighet, alvorlighetsgrad og reversibilitet av bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Konsekvenser av overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe (humant normalt immunglobulin): immunsera og immunglobuliner: immunglobulin, normal human, ATC-kode: J06BA01

Virkningsmekanisme

Komponenten IG 10 % står for den terapeutiske effekten av dette legemidlet. Rekombinant human hyaluronidase fasiliterer dispersjon og absorpsjon av IG 10 %.

Humant normalt immunglobulin inneholder i hovedsak immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum av opsoniserende og nøytraliserende antistoffer mot smittefarlige stoffer.

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i den normale populasjonen. Det fremstilles vanligvis fra en pool av humant plasma fra minst 1000 donasjoner. Det har en fordeling av IgG-underklasser som er tilnærmet proporsjonal med fordelingen i naturlig humant plasma. Adekvate doser av humant normalt immunglobulin kan tilbakeføre unormalt lave IgG-nivåer til det normale området.

Rekombinant human hyaluronidase er en oppløselig rekombinant form av human hyaluronidase som øker permeabiliteten til det subkutane vevet ved midlertidig å depolymerisere hyaluronan. Hyaluronan er et polysakkarid som finnes i den intercellulære matrix i bindevevet. Det depolymeriseres av enzymet hyaluronidase som forekommer naturlig. I motsetning til de stabile strukturelle komponentene i den interstitielle matrix omsettes hyaluronan svært raskt med en halveringstid på ca. 0,5 dag. Den rekombinante humane hyaluronidasen av HyQvia virker lokalt. Virkningene av hyaluronidase er reversible, og permeabiliteten til det subkutane vevet gjenopprettes innen 24 til 48 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av HyQvia ble evaluert i en fase 3-studie (160603) med 83 pasienter med PID. Pasienter ble behandlet med HyQvia med enten 3 eller 4 uker mellom behandlingene i totalt 12 måneder (etter en kort titeringsperiode). Dosen av HyQvia var basert på tidligere behandling med intravenøs IG 10 % (320 til 1000 mg/kg kroppsvekt/4 uker) og ble tilpasset individuelt, med sikring av adekvate IgG-nivåer gjennom studien.

Resultatene av studien viste en frekvens av validerte, akutte, alvorlige bakterieinfeksjoner per år ved behandling med HyQvia på 0,025 (øvre grense for det ensidige 99 % konfidensintervallet 0,046). Den totale infeksjonsfrekvensen var mindre under administrering av HyQvia enn i de tre månedene med intravenøs administrasjon av IG 10 %: Poengestimatet for den årlige frekvensen for alle infeksjoner var 2,97 (95 % CI: 2,51 til 3,47) for HyQvia og 4,51 (95% CI: 3,50 til 5,69) for intravenøse infusjoner med IG 10 %.

Nesten alle personene var i stand til å oppnå det samme doseintervallet med HyQvia som de hadde for intravenøs administrasjon. Syttiåtte (78) av 83 (94 %) personer oppnådde den samme 3- eller 4-ukers doseringen, mens én gikk ned fra 4 til 3 uker, én fra 4 til 2 uker og én fra 3 til 2 uker (2 personer trakk seg i titeringsperioden).

Mediantallet for infusjonssteder per måned for HyQvia var 1,09, som er litt lavere enn mediantallet for steder for intravenøs infusjon av IG 10 % som ble brukt i denne studien (1,34), og betydelig lavere enn mediantallet for infusjonssteder i studien av subkutan administrasjon av IG 10 % (21,43).

66 pasienter som fullførte den pivotale fase 3-studien, deltok i en forlengelsesstudie (160902) som hadde til formål å evaluere langtids sikkerhet, tolerabilitet og effekt av HyQvia ved PID. PID-pasientenes samlede kombinerte eksponering i begge studier var 187,69 pasientår; den lengste eksponeringen hos voksne var 3,8 år og hos pediatriske pasienter 3,3 år.

Pediatrisk populasjon

I de pivotale studiene ble HyQvia evaluert hos 24 pediatriske pasienter inkludert 13 pasienter mellom 4 og <12 år og 11 mellom 12 og < 18 år, som ble behandlet i inntil 3,3 år med en samlet sikkerhetserfaring som tilsvarte 48,66 pasientår (som beskrevet i punktet Klinisk effekt og sikkerhet). Det ble ikke observert vesentlige forskjeller i farmakodynamiske virkninger eller effekt og sikkerhet for HyQvia mellom pediatriske pasienter og voksne. Se pkt. 4.2 og 4.8.

HyQvia ble evaluert i 42 pediatriske pasienter (alder 2 til < 18 år), i en fase 4, ikke-kontrollert, multisenterstudie hos pediatriske pasienter som hadde mottatt tidligere immunoglobulinbehandling. Ingen nye sikkerhetsbetyrninger ble identifisert etter HyQvia-behandling hos pediatriske pasienter med PIDD.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med HyQvia i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av primær immunsvikt som modell for erstatningsterapi. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan administrasjon av HyQvia oppnås toppnivåer av IgG i serum i mottagerens blodomløp etter ca. 3 til 5 dager.

Data fra de kliniske utprøvingene av HyQvia viser at basisnivå av IgG i serum kan opprettholdes med doseregimer på 320 til 1000 mg/kg kroppsvekt/4 uker gitt med intervaller på 3 eller 4 uker.

Farmakokinetikken til HyQvia ble evaluert i en klinisk studie hos pasienter med PID, som var 12 år eller eldre. De farmakokinetiske resultatene er presentert i tabellen nedenfor sammenlignet med data for intravenøs administrasjon av IG 10 %, som ble innhentet i den samme studien.

IgG og IgG-komplekser brytes ned i cellene i det retikuloendoteliale system.

Farmakokinetiske parametre for HyQvia sammenlignet med intravenøs administrasjon av IG 10 %		
Parameter	HyQvia Median (95 % CI) N = 60	IVIG 10 % Median (95 % CI) N = 68
C _{maks} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 til 11,2)	10,1 (9,5 til 10,9)
AUC per uke [g * dager/l]	90,52 (83,8 til 98,4)	93,9 (89,1 til 102,1)
T _{maks} [dager]	5,0 (3,3 til 5,1)	0,1 (0,1 til 0,1)
Tilsynelatende clearance eller clearance [ml/kg/dag]	1,6 (1,4 til 1,79)	1,4 (1,2 til 1,4)
Terminal halveringstid [dager]	45,3 (41,0 til 60,2)	35,7 (32,4 til 40,4)

Pediatrisk populasjon

I den kliniske studien med HyQvia ble det ikke observert forskjeller i basisnivå av IgG i plasma mellom voksne og pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunoglobuliner er normale bestanddeler i menneskekroppen.

Sikkerheten til IG 10 % har blitt vist i flere prekliniske studier. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet. Studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet hos dyr kan ikke gjennomføres på grunn av indusering av og interferens ved utvikling av antistoffer mot heterologe proteiner.

Langsiktige dyrestudier for å evaluere det karsinogene eller mutagene potensialet til rekombinant human hyaluronidase er ikke utført. Ingen bivirkninger for fertilitet ble observert hos mus, kaniner og cynomolgusaper eksponert for antistoffer som binder seg til rekombinant human hyaluronidase og artsspesifikk hyaluronidase. Reversibel infertilitet har blitt observert hos hanner og hunner av marsvin som ble vaksinert for å danne antistoffer mot hyaluronidase. Imidlertid påvirket ikke antistoffer mot hyaluronidase reproduksjon etter immunisering av mus, kaniner, sauer eller cynomolgusaper. Virkningene av antistoffer som binder seg til rekombinant human hyaluronidase på human fertilitet, er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hetteglass med immunglobulin, normalt (humant) (IG 10 %)

Glysin

Vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass med rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumklorid

Natriumfosfat, dibasisk

Humant albumin

Etylendiamintetraeddiksyredinatrium (EDTA-dinatrium)

Kalsiumklorid

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Saltsyre (for pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med immunglobulin, normalt (humant) (IG 10 %)

25, 50, 100, 200 eller 300 ml oppløsning i et hetteglass (type I-glass) med en propp (brombutylgummi).

Hetteglass med rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 eller 15 ml oppløsning i et hetteglass (type I-glass) med en propp (klorbutylgummi).

Pakningsstørrelse:

Ett hetteglass med IG 10 % og ett hetteglass med rekombinant human hyaluronidase i en enhet med to hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Produktet bør oppnå romtemperatur før bruk. Ikke bruk oppvarmingsenheter, inkludert mikrobølgeovn.

IG 10 % er en klar eller lett opaliserende og fargeløs eller blek gul oppløsning. Rekombinant human hyaluronidase er en klar, fargeløs oppløsning.

Hetteglassene må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsninger som er uklare eller har bunnfall, må ikke brukes.

Skal ikke ristes.

Ikke bland komponentene til HyQvia før administrering.

Ikke bruk hetteglasstilgangsenheter med lufting til å fjerne rekombinant human hyaluronidase fra hetteglass.

Bruk aseptisk teknikk ved preparering og administrering av HyQvia. I tilfeller der flere enn ett hetteglass av legemidlet, IG 10 % eller rekombinant human hyaluronidase er nødvendig for å oppnå nødvendig dose ved infusjonen, skal IG 10 % og/eller rekombinant human hyaluronidase prepareres hver for seg i passende oppløsningsbeholdere før administrering. Delvis brukte hetteglass skal kasseres.

Ikke anvendt produkt samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 mai 2013

Dato for fornying: 8 januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency); når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen (hvis aktuelt) eller bruk av HyQvia i hvert medlemsland må det være enighet mellom innehaver av markedsføringstillatelsen og den nasjonale kompetente myndigheten om innholdet og formatet til programmet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter av programmet.

Hensikten med utdanningsmateriellet er å sikre egnet administrasjonssekvens for HyQvia og hjelpestoffene for å minimere risikoen for legemiddeladministreringsfeil hos pasienter som administrerer legemidlet hjemme.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der HyQvia markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter som forventes å bruke HyQvia ha tilgang til / forsynes med følgende utdanningsmaterieill:

- **Utdanningsmaterieill for legere**
- **Pasientinformasjonspakke**

Utdanningsmaterieill for leger:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell (HCP)

Veiledning for helsepersonell (HCP):

- Informasjon om HyQvia, inkludert godkjent indikasjon i henhold til preparatomtalen (SmPC)
- Detaljert beskrivelse av administreringsprosedyrene for infusjon av HyQvia med en sprøytedriverpumpe og med en peristaltisk infusjonspumpe samt rådgivningspunkter som skal fremheves for pasienten ved hvert prosessstrinn
 - Riktig klargjøring og administrering av HyQvia (dvs. infusjon av rekombinant human hyaluronidase-hetteglass (HY) før humant normalt immunoglobulin 10 %-hetteglass (IG))
 - Følge aseptisk teknikk
 - Identifisering av tidlige tegn og symptomer av potensielle bivirkninger (f.eks. lokale infusjonsstedsreaksjoner, allergisk type hypersensitivitetsreaksjoner) og tiltak som skal tas i tilfelle det oppstår reaksjoner, inkludert når helsepersonale skal kontaktes
- Pasienter og/eller deres pleiepersoner vil bli bedt om å demonstrere for helsepersonell at de kan administrere HyQvia på riktig måte. Riktig teknikk skal gjennomgås ved regelmessige intervaller.
- Viktigheten av å rapportere bivirkninger som infusjonsrelaterte reaksjoner og allergisk type av hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientinformasjonspakken:

- Pakningsvedlegg
- En veiledning for pasient-/pleiepersonsveiledning
- En pasientdagbok

- **Veiledning for pasient-/pleieperson:**
 - En detaljert, trinn-for-trinnbeskrivelse av riktig klargjørings- og administreringsteknikk for infusjon av HyQvia
 - Detaljert beskrivelse for selvadministreringen av HyQvia med en sprøytedriverpumpe og med en peristaltisk infusjonspumpe
 - En beskrivelse av de(n) potensielle risikoen(e) som er forbundet med bruken av HyQvia: lokale infusjonsstedsreaksjoner og allergisk type hypersensitivitetsreaksjoner (tegn og symptomer)
 - Anbefalinger for håndtering av mulige bivirkninger som er forbundet med HyQvia-behandling samt når helsepersonale må kontaktes
 - Viktigheten av å rapportere bivirkninger, sammen med instruksjoner om hvordan du rapporterer
 - Nettsidefunksjon tillater klikkbare animasjoner for å veilede pasienter gjennom administrasjonssekvensen.

- **Pasientdagbok:**
 - En logg over infusjonene vil inkluderes for å dokumentere tid, dato, dose, infusjonssted og eventuelle reaksjoner som pasienten opplever
 - Infusjonsloggen vil også inkludere en beskrivelse av forholdsregler som er nødvendige for å minimere de potensielle bivirkningene som er forbundet med bruken av HyQvia
 - Infusjonsloggen vil hjelpe til å forenkle regelmessig overvåking av pasientens helsestatus og forenkle diskusjoner med helsepersonalet

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G OG 30 G)

1. LEGEMIDLETS NAVN

HyQvia 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning til subkutan bruk
immunglobulin, normalt (humant)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hetteglass med immunglobulin, normalt (humant): 100 mg/ml, minst 98 % er IgG
Maksimalt innhold av immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med immunglobulin, normalt (humant): Glysin, vann til injeksjonsvæsker.

Hetteglass med rekombinant human hyaluronidase: human hyaluronidase. Natriumklorid, natriumfosfat, humant albumin, etylendiamintetraeddiksyre-dinatrium, kalsiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning til subkutan bruk.

1 hetteglass med immunglobulin, normalt (humant)

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 hetteglass med rekombinant human hyaluronidase

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.
Ikke bland de to hetteglassene før administrering.
Infunder rekombinant human hyaluronidase først.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/840/001 2,5 g/25 ml
EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

HyQvia 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

**HETTEGLASSETIKETT HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN
(5 G, 10 G, 20 G OG 30 G)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

HyQvia 100 mg/ml infusjonsvæske til subkutan bruk
immunglobulin, normalt (humant)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Immunglobulin: 100 mg/ml, minst 98 % er IgG
Maks. innhold av immunglobulin A (IgA): 140 µg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske til subkutan bruk

1 hetteglass

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun subkutan bruk

Infusjon nr. 2.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG
FOR BARN**

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN (2,5 G)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

HyQvia 100 mg/ml infusjonsvæske til subkutan bruk
immunglobulin, normalt (humant)
Kun s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Infusjon nr. 2.

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 g/25 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT REKOMBINANT HUMAN HYALURONIDASE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Infusjonsvæske til subkutan bruk for HyQvia
hyaluronidase
Kun subkutan bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Infusjon nr. 1.

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT REKOMBINANT HUMAN HYALURONIDASE (1,25 ML)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Infusjonsvæske til subkutan bruk for HyQvia
hyaluronidase
Kun s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Infusjon nr. 1.

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,25 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

HyQvia 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning til subkutan bruk immunglobulin, normalt (humant)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva HyQvia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker HyQvia
3. Hvordan du bruker HyQvia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer HyQvia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva HyQvia er og hva det brukes mot

Hva HyQvia er

HyQvia inneholder to oppløsninger for infusjon (drypp) under huden (subkutan eller s.c. infusjon). Det leveres som en pakke som inneholder ett hetteglass med humant normalt immunglobulin 10 % (virkestoffet) og ett hetteglass med rekombinant human hyaluronidase (et stoff som bidrar til at humant normalt immunglobulin 10 % når frem til blodet ditt).

Humant normalt immunglobulin 10 % tilhører en klasse av medisiner som kalles ”humane normale immunglobuliner”. Immunglobuliner kalles også antistoffer, og de finnes i blodet til friske mennesker. Antistoffer er en del av immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) og bidrar til at kroppen kan bekjempe infeksjoner.

Hvordan HyQvia virker

Hetteglasset med immunglobuliner er blitt fremstilt fra blodet til friske personer. Legemidlet virker på nøyaktig samme måte som immunglobulinene som finnes naturlig i blodet. Rekombinant human hyaluronidase er et protein som gjør det lettere for immunglobulinene å bli infundert (gitt som drypp) under huden og nå frem til blodomløpet.

Hva HyQvia brukes til

HyQvia brukes hos pasienter med svakt immunsystem, som ikke har nok antistoffer i blodet, og som har en tendens til å få hyppige infeksjoner. Regelmessige og tilstrekkelige doser av HyQvia kan øke unormalt lave immunglobulinnivåer i blodet ditt til normale nivåer (erstatningsterapi).

HyQvia foreskrives som erstatningsterapi til pasienter som ikke har nok antistoffer, inkludert følgende grupper:

- pasienter med en medfødt manglende evne til å danne antistoffer (primær immunsvikt).

- Pasienter som opplever alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner på grunn av et redusert immunforsvar på grunn av andre tilstander eller behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker HyQvia

Ikke injiser eller infunder HyQvia:

- dersom du er allergisk overfor immunglobuliner, hyaluronidase, rekombinant hyaluronidase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6, "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon").
- hvis du har antistoffer mot immunglobulin A (IgA) i blodet. Dette kan forekomme hvis du har mangel på IgA. Siden HyQvia inneholder restmengder av IgA, kan du få en allergisk reaksjon i et blodkar (intravenøst).

Advarsler og forsiktighetsregler

Ta hensyn til følgende advarsler og forsiktighetsregler før du får eller bruker HyQvia. Hvis du har ytterligere spørsmål, snakk med lege eller sykepleier.

Graviditet, amming og fertilitet

Det er begrensede data om virkningen av langsiktig bruk av rekombinant human hyaluronidase på graviditet, amming og fertilitet (fruktbarhet). HyQvia skal bare brukes av gravide og ammende kvinner etter rådføring med legen.

Allergiske reaksjoner

Du kan være allergisk overfor immunglobuliner uten å vite det. Allergiske reaksjoner som plutselig fall i blodtrykk eller anafylaktisk sjokk (et brått fall i blodtrykk og andre symptomer som opphovning i halsen, pustevansker og hudutslett) er sjeldne, men de kan forekomme av og til, selv om du ikke har hatt problemer med tilsvarende behandlinger før. Du har økt risiko for allergiske reaksjoner hvis du har IgA-mangel med anti-IgA-antistoffer. Tegn og symptomer på disse sjeldne reaksjonene omfatter:

- ørhet, svimmelhet eller kraftløshet,
- hudutslett og kløe, opphovning i munnen eller halsen, pustevansker, pipende pust,
- unormal hjerterytme, brystmerter, blå lepper eller fingre og tær,
- uklart syn.

Legen eller sykepleieren vil først infundere HyQvia langsomt og vil overvåke deg nøye under de første infusjonene, slik at eventuelle allergiske reaksjoner blir oppdaget og behandlet straks.

- ▶ Hvis du legger merke til noen av disse tegnene under infusjonen, må du fortelle det til legen eller sykepleieren straks. Hun eller han vil avgjøre om infusjonshastigheten skal senkes, eller om infusjonen skal stoppes helt.

Infusjonshastighet

Det er svært viktig å infundere legemidlet med korrekt hastighet. Legen eller sykepleieren vil informere deg om passende infusjonshastighet du skal bruke når du infunderer HyQvia hjemme (se pkt. 3, "Hvordan du bruker HyQvia").

Overvåkning under infusjon

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere hvis:

- du får HyQvia for første gang.
- du har fått et annet immunglobulin og har gått over til HyQvia.

- det har vært et langt opphold (f.eks. mer enn 2 eller 3 infusjonsintervaller) siden du fikk HyQvia siste gang.
 - ▶ I slike tilfeller vil du bli overvåket nøye under den første infusjonen og den første timen etter at infusjonen er stoppet.

I alle andre tilfeller skal du overvåkes under infusjonen og minst 20 minutter etter at du har fått HyQvia under de første infusjonene.

Behandling hjemme

Før du begynner med behandling hjemme, bør du skaffe en hjelper. Du og hjelperen vil få opplæring i å oppdage tidlige tegn på bivirkninger, spesielt allergiske reaksjoner. Hjelperen bør hjelpe deg med å holde øye med mulige bivirkninger. Under infusjonen må du se etter tidlige tegn på bivirkninger (for flere detaljer se pkt. 4, ”**Bivirkninger**”).

- ▶ Hvis du opplever bivirkninger, må du eller hjelperen din stanse infusjonen straks og kontakte lege.
- ▶ Hvis du opplever en alvorlig bivirkning, må du eller hjelperen skaffe akuttbehandling straks.

Spredning av lokaliserte infeksjoner

Ikke infunder HyQvia inn i eller rundt et infisert eller opphovnet område på huden, fordi det kan føre til at infeksjonen sprer seg.

Ingen langvarige (kroniske) endringer i huden ble observert i de kliniske studiene. Eventuell langvarig betennelse, knuter (noduler) eller betennelse på infusjonsstedet som varer mer enn noen få dager, skal rapporteres til legen din.

Virkninger på blodprøver

HyQvia inneholder mange ulike antistoffer, og noen av disse kan påvirke blodprøver (serologiske prøver).

- ▶ Fortell legen din om behandlingen med HyQvia før eventuelle blodprøver.

Informasjon om kildematerialet til HyQvia

Humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia og humant serumalbumin (et av innholdsstoffene i rekombinant human hyaluronidase) er fremstilt fra humant plasma (væskedelen av blodet). Når legemidler produseres fra humant blod eller plasma, gjøres visse tiltak for å hindre at infeksjoner overføres til pasienter. Disse omfatter:

- omhyggelig utvalg av blod- og plasmadonorer for å sikre at personer med risiko for å være bærere av infeksjoner blir utelukket, og
- testing av hver donasjon og av plasmapooler for tegn på virus/infeksjoner.

Produsenter av slike legemidler inkluderer også trinn i behandlingen av blod eller plasma som kan inaktivere eller fjerne virus. På tross av disse tiltakene kan man når det brukes legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma, ikke helt utelukke muligheten for overføring av en infeksjon. Dette gjelder også eventuelle ukjente eller nye virus eller andre typer infeksjoner.

Tiltakene som er truffet for produksjon av HyQvia, anses som effektive for kappevirus som HIV (Human Immunodeficiency Virus), hepatitt B-virus og hepatitt C-virus og for nakne hepatitt A-virus og parvovirus B19.

Immunglobuliner er ikke blitt knyttet til infeksjoner med hepatitt A eller parvovirus B19, muligens fordi antistoffene mot disse infeksjonene finnes i HyQvia og virker beskyttende.

Det anbefales sterkt at du hver gang du bruker HyQvia, noterer følgende data i behandlingsjournalen:

- dato for administreringen,
- produksjonsnummeret for legemidlet, og
- injisert volum, injeksjonshastighet, antall og plassering av infusjonssteder.

Barn og ungdom

De samme indikasjoner, dosering og infusjonsfrekvens gjelder for barn og ungdom (0-18 år) som for voksne.

Andre legemidler og HyQvia

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vaksinasjoner

HyQvia kan redusere effekten av noen virusvaksiner som meslinger, røde hunder, kusma og vannkopper (levende virusvaksiner). Derfor kan det hende du etter å ha fått HyQvia, må vente inntil 3 måneder før du får visse vaksiner. Det kan hende du må vente opptil 1 år etter at du har fått HyQvia, før du kan få meslingvaksine.

- Fortell legen eller sykepleieren som vaksinerer, om behandlingen din med HyQvia.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter kan oppleve bivirkninger (for eksempel svimmelhet eller kvalme) under behandling med HyQvia, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis dette skjer, skal du vente til reaksjonene er forsvunnet.

HyQvia inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 5,0–60,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass med rekombinant human hyaluronidase for HyQvia. Dette tilsvarer 0,25–3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Komponentene IG 10 % er så godt som “natriumfri”.

3. Hvordan du bruker HyQvia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

HyQvia må infunderes under huden (subkutan eller s.c. administrering).

Behandling med HyQvia vil bli startet av din lege eller sykepleier, men det kan hende du får bruke legemidlet hjemme når du har fått de første infusjonene under medisinsk tilsyn, og du (og/eller hjelperen din) har fått egnet opplæring. Du og legen vil avgjøre om du kan bruke HyQvia hjemme. Ikke begynn med HyQvia hjemme før du har fått fullstendige instruksjoner.

Dosering

Legen vil beregne korrekt dose for deg basert på din kroppsvekt, tidligere behandling du kan ha fått, og din reaksjon på behandling. Den anbefalte startdosen er en dose som tilfører 400 til 800 mg av virkestoffet per kg kroppsvekt per måned. I begynnelsen vil du få én fjerdedel av denne dosen med 1 ukes intervaller. Dette vil bli økt trinnvis til større doser med 3 til 4 ukers intervaller for de neste infusjonene. Av og til kan legen anbefale at større doser blir delt opp og gitt på to steder på én gang. Legen din kan også endre dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.

Starte behandling

Behandlingen din vil bli startet av en lege eller sykepleier med erfaring i å behandle pasienter med svakt immunsystem og i å veilede pasienter i hjemmebehandling. Du vil bli overvåket nøye under infusjonen og i minst 1 time etter at infusjonen er stoppet for å se hvor godt du tåler legemidlet. I begynnelsen vil legen eller sykepleieren bruke en lav infusjonshastighet og vil øke den gradvis under de første infusjonene og i de påfølgende infusjonene. Når legen har eller sykepleieren funnet riktig dose og infusjonshastighet for deg, kan det hende du får behandle deg selv hjemme.

Behandling hjemme

Du vil bli instruert i:

- Bakteriefrie (aseptiske) infusjonsteknikker
- Bruk av en infusjonspumpe eller sprøytepumpe (om nødvendig)
- Føring av en behandlingsjournal
- Tiltak som må treffes i tilfelle alvorlige bivirkninger

Du må nøye følge legens instruksjoner når det gjelder dose, infusjonshastighet og plan for å infundere HyQvia, slik at behandlingen fungerer for deg.

Intervall/minutter	Personer < 40 kg		Personer ≥ 40 kg	
	Første to infusjoner (ml/time/ infusjonssted)	Påfølgende 2–3 infusjoner (ml/time/ infusjonssted)	Første to infusjoner (ml/time/ infusjonssted)	Påfølgende 2 til 3 infusjoner (ml/time/ infusjonssted)
10 minutter	5	10	10	10
10 minutter	10	20	30	30
10 minutter	20	40	60	120
10 minutter	40	80	120	240
Gjenværende infusjonsmengde	80	160	240	300

Dersom du har en lekkasje på infusjonsstedet

Spør lege, apotek eller sykepleier om en annen nålestørrelse kan passe bedre for deg. En eventuell endring av nålestørrelsen må overvåkes av behandlende lege.

Dersom du tar for mye av HyQvia




Hvis du tror du har brukt mer HyQvia enn du skulle, må du snakke med legen så snart som mulig.

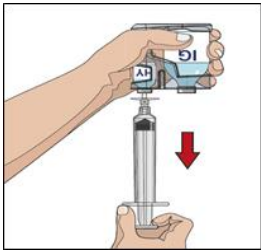
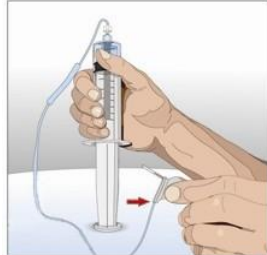
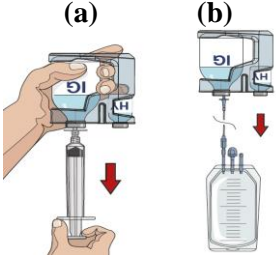
Dersom du har glemt å ta HyQvia

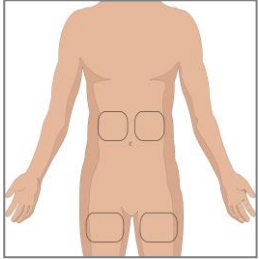

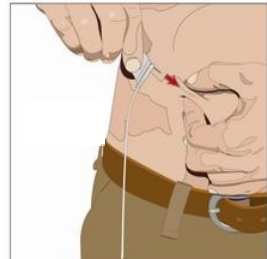
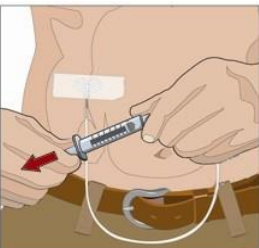
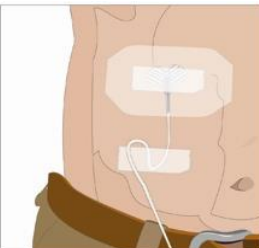
Du skal ikke infundere dobbel dose med HyQvia som erstatning for en glemt dose. Hvis du tror at det er hoppet over en dose, må du snakke med legen din så snart som mulig.

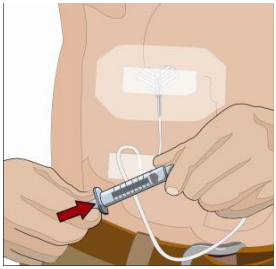
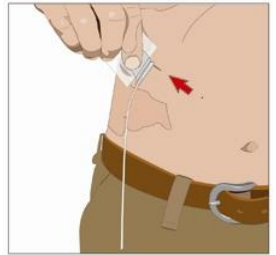
Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Detaljert bruksanvisning finnes i avsnittet nedenfor.

<p>1. Ta HyQvia ut av boksen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La hetteglassene oppnå romtemperatur. Dette kan ta opptil 60 minutter. Ikke bruk oppvarmingsenheter, inkludert mikrobølgeovn. • Ikke varm opp eller rist HyQvia. • <i>Kontroller hvert hetteglass med HyQvia før bruk:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Utløpsdato: Skal ikke brukes etter utløpsdatoen. • Farge: <ul style="list-style-type: none"> o Rekombinant human hyaluronidase skal være klar og fargeløs. o Humant normalt immunglobulin 10 % skal være klar og fargeløs eller blek gul. o Hvis en væske er uklar eller inneholder partikler, skal den ikke brukes. • Lokk: Enheten med to hetteglass har lilla beskyttelses lokk. Ikke bruk produktet hvis det ikke har lokk. 	
<p>2. Finn frem alt utstyr: Finn frem <i>alle ting</i> du trenger til infusjonen. Dette omfatter: HyQvia-enhet(er) med to hetteglass, infusjonsutstyr (subkutannålesett, oppløsningsbeholder (pose eller sprøyte), steril, klar bandasje og tape, pumpe, overføringsenheter, sprøyter, gas og tape), beholder for farlig avfall, pumpe, behandlingsjournal og annet utstyr etter behov.</p>	
<p>3. Klargjør et rent arbeidsområde.</p>	
<p>4. Vask hendene: Vask hendene grundig. Plasser alt utstyret du har funnet frem, og åpne det slik helsepersonell har forklart.</p>	
<p>5. Åpne HyQvia-enhet(er) med to hetteglass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjern de lilla beskyttelseslokkene, og sørg for at de blå hetteglasshettene er fjernet. Hvis ikke, fjern de blå hettene manuelt slik at proppene i hetteglassene kommer til syne. • Gjør klar til å overføre komponenten i HyQvia med rekombinant human hyaluronidase ved å tørke av hver propp med en alkoholsvamp hvis du har fått instruksjoner om dette, og la lufttørke (minst 30 sekunder). 	

<p>6. Klargjør hetteglass med rekombinant human hyaluronidase (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta den minste sterile sprøyten ut av emballasjen, og fest den til (en tilgangsenhet med) en pigg eller nål uten lufting. • Trekk stempelet tilbake, og fyll den minste sprøyten med luft som tilsvarer mengden rekombinant human hyaluronidase i HY-hetteglasset eller -hetteglassene. • Ta lokket av nålen/enheten uten lufting. • Sett spissen på nålen/enheten uten lufting inn midt i proppen i hetteglasset, og trykk rett ned. Press luften inn i hetteglasset. • Snu hetteglasset opp-ned, mens nålen/enheten uten lufting fremdeles er i hetteglasset. Sprøytespissen peker oppover. • Trekk alt innholdet av rekombinant human hyaluronidase inn i sprøyten. • Gjenta trinn 6 hvis du trenger mer enn ett hetteglass med rekombinant human hyaluronidase til dosen. • Om mulig slår du sammen all rekombinant human hyaluronidase du trenger til hele dosen av IgG, i samme sprøyte. • Rett sprøytespissen opp, og fjern eventuelle luftbobler ved å banke lett på sprøyten med fingeren. Skyv på stempelet langsomt og forsiktig for å fjerne luft som er igjen. 	
<p>7. Klargjør nålesettet med rekombinant human hyaluronidase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fest sprøyten med rekombinant human hyaluronidase til nålesettet. • Skyv på stempelet i den minste sprøyten for å fjerne all luft, og fyll nålesettet opp til nålevingene med rekombinant human hyaluronidase. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Merk:</i> Helsepersonell anbefaler kanskje at du bruker en Y-kobling (for flere enn ett sted) eller en annen nålesettkonfigurasjon. 	
<p>8. Klargjør hetteglass med humant normalt immunglobulin 10 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gjør klar til å overføre komponenten i HyQvia med immunoglobulin 10 % ved å tørke av hver propp med en alkoholsvamp hvis du har fått instruksjoner om dette, og la lufttørke (minst 30 sekunder). • Humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia kan infunderes enten <ul style="list-style-type: none"> ○ ved å samle opp fra hetteglassene i den største sprøyten (a) eller en infusjonspose (b) slik helsepersonell har forklart, avhengig av pumpen som skal brukes, eller ○ direkte fra IG-hetteglasset. Sett inn piggen til pumpeslangen med lufting eller pigg og luftenål inn i hetteglasset/-ene med humant normalt immunglobulin 10 %. Fyll administreringspumpeslangen, og sett til side til rekombinant human hyaluronidase er blitt administrert. • Hvis det trengs mer enn ett hetteglass til en full dose, settes piggen i påfølgende hetteglass etter at det første hetteglasset er ferdig administrert. 	

<p>9. Klargjør pumpen: Følg produsentens instruksjoner for å klargjøre pumpen.</p>	
<p>10. Klargjør infusjonsstedet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velg infusjonssted(er), enten midt på eller øverst på magen eller låret. Se bilde for plassering av infusjonssted. <ul style="list-style-type: none"> ○ Velg steder på motsatte sider av kroppen, hvis du har fått instruksjoner om å infundere på to steder for doser over 600 ml. • Unngå benete områder, synlige blodkar, arr og eventuelle områder med betennelse eller infeksjon. • Veksle på infusjonssteder ved å velge motsatte sider av kroppen ved infusjoner i fremtiden. • Hvis helsepersonell har gitt instruksjoner om det, rengjør du infusjonsstedet/-ene med en alkoholserviett. La det tørke (i minst 30 sekunder). 	 
<p>11. Sett inn nålen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjern nålebeskyttelsen. Ta et fast grep, og hold minst 2 til 2,5 cm med hud mellom to fingre. • Sett inn nålen helt til vingene med en rask bevegelse rett inn i huden i 90 graders vinkel. Vingene på nålen skal ligge flatt på huden. • Fest nålen på stedet med steril tape. • Gjenta dette trinnet hvis du har et infusjonssted nummer to. 	<p>90 graders vinkel på huden</p> 
<p>12. Kontroller at nålen er plassert riktig før du starter infusjonen hvis helsepersonell har gitt instruksjoner om det.</p>	
<p>13. Fest nålen til huden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fest nålen/nålene på stedet ved å legge en steril, klar bandasje over nålen. • Kontroller infusjonsstedet/-ene av og til under infusjonen for forskyvning eller lekkasje. 	

<p>14. Administrer infusjonen av rekombinant human hyaluronidase først:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skyv langsomt på stempelet i den minste sprøyten med rekombinant human hyaluronidase med en starthastighet på ca. 1 til 2 ml per minutt for hvert infusjonssted, og øk i den grad du tåler det. • Hvis du bruker en pumpe, klargjør du pumpen til å infundere rekombinant human hyaluronidase med en starthastighet på ca. 60 til 120 ml/time for hvert infusjonssted, og øker i den grad du tåler det. 	
<p>15. Administrer humant normalt immunglobulin 10 %: Etter at du har infundert hele innholdet i den minste sprøyten (rekombinant human hyaluronidase), fjerner du sprøyten fra koblingen på nålesettet. Koble pumpe-slengen eller den største sprøyten som inneholder humant normalt immunglobulin 10 %, til nålesettet. Administrer humant normalt immunglobulin 10 % med en pumpe med hastighetene som helsepersonell har foreskrevet, og start infusjonen.</p>	
<p>16. Skyll pumpe-slengen når infusjonen er fullført, hvis helsepersonell har gitt instruksjoner om det:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis helsepersonell har gitt instruksjoner om det, fester du en saltvannspose til pumpe-slengen/nålesettet for å drive humant normalt immunglobulin 10 % opp til nålevingene. 	
<p>17. Fjern nålesettet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjern nålesettet ved å løsne bandasjen langs alle kantene. • Trekk nålevingene rett opp og ut. • Press et lite stykke gas forsiktig mot nålestedet, og dekk med en beskyttende bandasje. • Kast nålen/nålene i beholderen for farlig avfall. <ul style="list-style-type: none"> ○ Kast beholderen for farlig avfall i samsvar med instruksjonene som følger med beholderen, eller kontakt helsepersonell. 	
<p>18. Registrer infusjonen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta den avtagbare etiketten med produktets lot-nummer og utløpsdato fra HyQvia-hetteglasset, og sett etiketten i behandlingsjournalen/loggboken din. • Noter dato, klokkeslett, dose, injeksjonssted(er) (for å gjøre det enklere å veksle på steder) og eventuelle reaksjoner etter hver infusjon. • Kast eventuelt ubrukt produkt i hetteglass samt engangsutstyr slik helsepersonell har anbefalt. • Følg opp med legen som du har fått beskjed om. 	

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Visse bivirkninger, som hodepine, frysninger eller kroppssmerter, kan reduseres ved å senke infusjonshastigheten.

Alvorlige bivirkninger

Infusjoner med legemidler som HyQvia kan av og til føre til alvorlige, men sjeldne, allergiske reaksjoner. Du kan oppleve et plutselig fall i blodtrykk og, i enkeltstående tilfeller, anafylaktisk sjokk.

Leger er oppmerksomme på disse mulige bivirkningene og vil overvåke deg under og etter de første infusjonene.

Typiske tegn eller symptomer omfatter: ørhet, svimmelhet eller kraftløshet, hudutslett og kløe, opphovning i munnen eller halsen, pustevansker, pipende pust, unormal hjerterytme, brystmerter, blå lepper eller fingre og tær, uklart syn.

- Fortell det til legen eller sykepleieren din straks hvis du merker noen av disse tegnene under infusjonen.
- Når du bruker HyQvia hjemme, må du utføre infusjonen mens en tilknyttet hjelper er til stede, som kan hjelpe deg med å se etter allergiske reaksjoner, stoppe infusjonen og skaffe hjelp om nødvendig.
- Se også pkt. 2 i dette vedlegget om risikoen for allergiske reaksjoner og bruk av HyQvia hjemme.

Svært vanlige bivirkninger (kan angå mer enn 1 av 10 infusjoner):

Smerter på infusjonsstedet, inkludert lett til moderat ubehag og ømhet. Disse reaksjonene forsvinner vanligvis innen noen få dager.

Vanlige bivirkninger (kan angå opptil 1 av 10 infusjoner):

Reaksjoner på infusjonsstedet: Disse omfatter rødhet, hevelse, kløe, hardhet og utslett på infusjonsstedet. Disse reaksjonene forsvinner vanligvis innen noen få dager. Hodepine, tretthet, kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, smerter i muskler eller ledd, smerter i brystet, feber, følelse av å være svak eller uvel.

Mindre vanlige bivirkninger (kan angå opptil 1 av 100 infusjoner):

Frysninger, migrene, økt blodtrykk, svimmelhet, oppblåst mage, hudutslett / allergisk utslett / rødhet, kløe, smerter i brystet, armer og/eller ben, hevelse i kjønnsorganer (forårsaket av spredning av hevelse fra infusjonsstedet), opphovning av ben, føtter og ankler, positive blodprøver for antistoffer.

Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Overfølsomhet, influensalignende sykdom, lekkasje på infusjonsstedet, betennelse i lagene som omgir hjernen (aseptisk meningitt).

Bivirkninger som forekommer for lignende legemidler

Følgende bivirkninger er blitt observert ved infusjon av legemidler som humant normalt immunglobulin 10 % gitt under huden (subkutant). Selv om disse bivirkningene så langt ikke er blitt observert for HyQvia, er det mulig at noen som bruker HyQvia, kan få dem:

Skjelving, prikking i munnen, rask hjerterytme, allergiske reaksjoner, rødming eller blekhet, kalde hender eller føtter, kortpustethet, opphovning av ansiktet, kraftig svetting, stivhet i muskler, endringer i blodprøver for leverfunksjon (økt alaninaminotransferase).

Følgende sjeldne bivirkninger er blitt observert hos pasienter som bruker legemidler som humant normalt immunglobulin 10 % gitt i en blodåre (intravenøst). Disse reaksjonene er ikke blitt observert for HyQvia, men det er en liten mulighet for at noen som bruker HyQvia kan få dem:

Blodpropper i blodkar (tromboemboliske reaksjoner) som fører til hjerteinfarkt, slag, blokkering av dype vener eller blodkar som forsyner lungene (lungeemboli), nyresykdom eller nyresvikt, nedbrytning av røde blodceller (hemolyse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer HyQvia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl.dato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis oppløsninger er uklare eller inneholder partikler eller bunnfall.

Etter åpning skal eventuell ubrukt oppløsning i hetteglassene kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av HyQvia

HyQvia er en enhet med to hetteglass som inneholder:

- en oppløsning med rekombinant human hyaluronidase (trinn 1 for HyQvia/første infusjon) og
- en oppløsning med immunglobulin, normalt (humant) 10 % (trinn 2 for HyQvia/andre infusjon).

Innholdet i hvert hetteglass er beskrevet nedenfor:

1. Rekombinant human hyaluronidase

Dette hetteglasset inneholder rekombinant human hyaluronidase.

De andre innholdsstoffene er natriumklorid, natriumfosfat, humant albumin, etyldiamintetraeddiksyre-dinatrium (EDTA-dinatrium), kalsiumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se også pkt. 2, ”**HyQvia inneholder natrium**”).

2. Immunglobulin, normalt (humant) 10 %

Én ml av oppløsningen i dette hetteglasset inneholder 100 mg av immunglobulin, normalt (humant) og minst 98 % av dette er immunglobulin G (IgG).

Virkestoff i HyQvia er immunglobulin, normalt (humant). Dette legemidlet inneholder restmengder av immunglobulin A (IgA) (ikke mer enn 140 mikrogram/ml, 37 mikrogram i gjennomsnitt).

Andre innholdstoffer i dette hetteglasset er glysin og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan HyQvia ser ut og innholdet i pakningen

HyQvia leveres i en pakning som inneholder:

- ett hetteglass med rekombinant human hyaluronidase, og
- ett hetteglass med immunglobulin, normalt (humant) 10 %.

Rekombinant human hyaluronidase er en klar og fargeløs oppløsning.

Immunglobulin, normalt (humant) 10 % er en klar og fargeløs eller blek gul oppløsning.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig:

Rekombinant human hyaluronidase	Immunglobulin, normalt (humant) 10 %	
Volum (ml)	Protein (gram)	Volum (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

Tilvirker:

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no