

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

HyQvia är en enhet med två injektionsflaskor bestående av en injektionsflaska med humant normalt immunglobulin (immunglobulin 10 % eller IG 10 %) och en injektionsflaska med rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20).

Humant normalt immunglobulin (SCIg)*

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin 100 mg
(renhet på minst 98 % IgG)

Varje injektionsflaska med 25 ml innehåller 2,5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller 5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller 10 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller 20 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 300 ml innehåller 30 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (cirkavärden):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Det maximala innehållet av IgA är 140 mikrogram/ml.

*Tillverkas av plasma från humana blodgivare.

Hjälpämnen med kända effekter:

- Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

Rekombinant humant hyaluronidas är ett renat glykoprotein på 447 aminosyror som framställts i äggstocksceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) genom rekombinant DNA-teknik.

- Natrium (som klorid och som fosfat)

Det totala natriuminnehållet i rekombinant humant hyaluronidas är 4,03 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning (infusionsvätska).

IG 10 % är en klar eller lätt opalskimrande och färglös eller svagt gul lösning. Lösningen har ett pH på 4,6-5,1 och en osmolalitet på 240-300 mOsmol/kg.

Rekombinant humant hyaluronidas är en klar, färglös lösning. Lösningen har ett pH på 6,5-8,0 och en osmolalitet på 290-350 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi till vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- Primära immunbristsjukdomar med försämrad antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).
- Sekundära immunbristsjukdomar (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visad specifik antikroppsbrist (PSAF)* eller en IgG serumnivå på < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppbringa åtminstone en 2-faldig ökning av IgG-antikroppstiter för pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist.

Dosering

Dosen och doseringen är beroende av indikationen. Läkemedlet ska administreras subkutant.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på farmakokinetik och kliniskt svar. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justering hos patienter med undervikt eller övervikt.

Följande doseringar anges som en riktlinje:

Substitutionsterapi vid primära immunbristsjukdomar (definierat i 4.1)

Patienter som är naiva för immunglobulinterapi

Den dos som krävs för att uppnå ett dalvärde på 6 g/l är i storleksordningen 0,4–0,8 g/kg kroppsvikt per månad. Doseringsintervallet för att upprätthålla steady state-nivåerna varierar från 2–4 veckor.

Dalvärden bör mätas och utvärderas tillsammans med förekomsten av infektioner. För att minska infektionsfrekvensen kan det vara nödvändigt att öka dosen och sikta mot högre dalvärden (> 6 g/l).

När behandlingen initieras rekommenderas att behandlingsintervallen för de första infusionerna förlängs gradvis från en 1-veckasdos upp till 3- till 4-veckorsdos. Den kumulativa dosen av IG 10 % ska delas upp i 1-veckas-, 2-veckorsdoser osv. enligt de schemalagda behandlingsintervallen för HyQvia.

Patienter som tidigare har behandlats med immunglobulin som administrerats intravenöst

Patienter som byter direkt från intravenös administrering av immunglobulin, eller som tidigare har fått en intravenös immunglobulindos som kan användas som referens, bör få läkemedlet i samma dos och med samma frekvens som den intravenösa immunglobulinbehandling de fått tidigare. Om patienten tidigare har fått en 3-veckorsdosregim kan intervallet ökas till 4 veckor genom att administrera samma veckovisa dosekvivalent.

Patienter som tidigare har behandlats med immunglobulin som administrerats subkutant

För patienter som för närvarande får immunglobulin subkutant är den initiala dosen av HyQvia densamma som för subkutan behandling, men kan justeras till 3- eller 4-veckorsintervall. Den första infusionen av HyQvia ska ges en vecka efter den sista behandlingen med tidigare immunglobulin.

Sekundära immunbristsjukdomar (definierat i 4.1)

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

Lägsta IgG-nivåer ska mätas och bedömas tillsammans med incidensen av infektion. Dosen bör anpassas efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner, en dosökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion; en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Pediatrisk population

Doseringen till barn och ungdomar (0–18 år) skiljer sig inte från den för vuxna, eftersom doseringen för varje indikation anges efter kroppsvikt och justeras efter det kliniska utfallet för ovannämnda tillstånd. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

- Läkemedlet är endast avsett för subkutan användning, administrera det inte intravenöst.
- Inspektera båda komponenterna i HyQvia visuellt för missfärgning och förekomst av partiklar före administrering
- Låt kylskåpskall produkt nå rumstemperatur innan användning. Använd inte uppvärmningsanordningar, inklusive mikrovågsugnar
- Får ej skakas
- Denna läkemedelsprodukt består av två injektionsflaskor. Blanda inte komponenterna i denna läkemedelsprodukt.

Varje injektionsflaska IG 10 % levereras med lämplig motsvarande mängd rekombinant humant hyaluronidas enligt tabellen nedan. Hela innehållet i injektionsflaskan med rekombinant humant hyaluronidas ska administreras, oavsett om hela innehållet i injektionsflaskan med IG 10 % administreras. De två komponenterna i läkemedlet måste administreras efter varandra genom samma nål. Börja med rekombinant humant hyaluronidas följt av IG 10 % enligt beskrivningen nedan.

Administreringsschema för HyQvia		
Rekombinant humant hyaluronidas	Humant normalt immunglobulin 10 %	
Volym (ml)	Protein (gram)	Volym (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Läckage vid infusionsstället kan förekomma under eller efter subkutan administrering av immunoglobulin, inklusive HyQvia. Överväg användning av längre nålar och/eller fler än ett infusionsställe. Alla ändringar avseende nålstorlek måste övervakas av behandlande läkare.

Om subkutan infusion av HyQvia används vid behandling i hemmet ska behandlingen inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av att instruera patienter i hembehandling. Patienten instrueras i infusionstekniker, hur man använder en infusionspump eller sprutpump, hur man för dagbok över behandlingarna, hur man känner igen möjliga allvarliga biverkningar och vilka åtgärder som måste vidtas i händelse sådana inträffar.

HyQvia kan användas för att administrera en hel terapeutisk dos på ett eller två ställen upp till var fjärde vecka. Justera frekvensen och antalet infusionsställen med hänsyn till volym, total infusionstid och tolerabilitet så att patienten får samma veckovisa dosekvivalent. Om en patient missar en dos ska den missade dosen administreras snarast möjligt och därefter ska de schemalagda behandlingarna återupptas efter vad som är tillämpligt.

IG 10 %-komponenten ska infunderas med hjälp av pump. rHuPH20 kan ges som bolusinjektion eller infunderas med hjälp av pump. En nål med storleken 24 gauge kan behövas för att tillåta patienter att infundera med flödeshastigheter på 300 ml/timme/infusionsställe. Emellertid kan nålar med mindre diameter användas, om långsammare flödeshastigheter är acceptabla. För injektionsflaskan med 1,25 ml rekombinant humant hyaluronidas ska en nål med storleken 18–22 gauge användas för att dra upp innehållet i injektionsflaskan för att undvika att proppen trycks in eller skärs sönder. För alla andra storlekar på injektionsflaskor kan en nål eller nålfri anordning användas för att dra upp injektionsflaskans innehåll.

Föreslagna infusionsställen för infusion av läkemedlet är mellersta eller övre delen av buken samt låren. Om två ställen används ska de båda infusionsställena vara på motsatta sidor av kroppen. Undvik benutskott och områden med ärr. Produkten ska inte infunderas vid eller runt ett infekterat eller akut inflammerat område eftersom det finns risk för spridning av en lokal infektion.

Komponenten rekombinant humant hyaluronidas bör administreras med en konstant hastighet och administreringshastigheten för IG 10 % bör inte ökas över de rekommenderade hastigheterna, i synnerhet inte när patienten precis har börjat behandlingen med HyQvia.

Först infunderas hela dosen rekombinant human hyaluronidaslösning med en hastighet på 1 till 2 ml/minut per infusionsställe eller efter vad som tolereras. Inom 10 minuter efter att rekombinant humant hyaluronidas administrerats, påbörja infusionen av hela dosen av IG 10 % per infusionsställe via samma subkutana nålset.

Följande infusionshastigheter för IG 10 % rekommenderas per infusionsställe:

Intervall/minuter	Patienter < 40 kg		Patienter ≥ 40 kg	
	Första två infusionerna (ml/timme/infusionsställe)	Följande 2-3 infusioner (ml/timme/infusionsställe)	Första två infusionerna (ml/timme/infusionsställe)	Följande 2-3 infusioner (ml/timme/infusionsställe)
10 minuter	5	10	10	10
10 minuter	10	20	30	30
10 minuter	20	40	60	120
10 minuter	40	80	120	240
Resterande infusion	80	160	240	300

Om patienten tolererar de första infusionerna med full dos per ställe och maximal hastighet kan en ökad hastighet på påföljande infusioner övervägas enligt läkarens och patientens bedömning.

Anvisningar om användning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

HyQvia får inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

Överkänslighet mot den aktiva substansen (IgG) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt vid sällsynta fall av IgA-brist när patienten har antikroppar mot IgA.

Känd systemisk överkänslighet mot hyaluronidas eller rekombinant humant hyaluronidas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Om HyQvia av misstag administreras i ett blodkärl kan patienten drabbas av en chock.

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 ska följas. Patienter måste övervakas under hela infusionsperioden, i synnerhet patienter som börjar med behandlingen.

Vissa biverkningar kan förekomma oftare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten har bytts ut eller när det har varit ett långt intervall sedan föregående infusion.

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom följande:

- infundera produkten långsamt i början (se avsnitt 4.2).
- se till att patienterna övervakas noggrant för eventuella symtom under infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med normalt humant globulin, patienter som bytt från en annan produkt eller om det har gått lång tid sedan den senaste infusionen ska övervakas under den första infusionen och den första timmen därefter, så att eventuella tecken på biverkningar kan upptäckas.

Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administreringen.

- När behandlingen ges i hemmet ska det finnas stöd från en annan ansvarig person som kan behandla biverkningar eller som kan tillkalla hjälp om en allvarlig biverkning skulle uppstå. Patienter som självbehandlas i hemmet och/eller deras tillsynspersoner ska också ha utbildats i att upptäcka tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner.

Vid biverkningar måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningarnas typ och svårighetsgrad. Chock ska behandlas enligt gällande medicinska riktlinjer.

Inga kroniska förändringar i huden har observerats i kliniska studier. Patienter ska påminnas om att rapportera alla kroniska inflammationer, knutor eller inflammationer som förekommer på infusionsstället och varar i mer än några dagar.

Överkänslighet mot IG 10 %

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan i synnerhet inträffa i mycket sällsynta fall hos patienter med anti-IgA-antikroppar, som ska behandlas med särskild försiktighet. Patienter med anti-IgA-antikroppar, för vilka behandling med subkutana IgG-produkter är det enda alternativet, ska behandlas med HyQvia endast under noggrann medicinsk övervakning.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin inducera ett blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin.

- Om patienten löper hög risk för allergiska reaktioner ska produkten endast administreras där det finns tillgång till livsuppehållande vård vid livshotande reaktioner.
- Patienterna ska informeras om tidiga tecken på anafylaxi/överkänslighet (utslag, pruritus, allmän urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning och hypotoni).
- Beroende på hur allvarlig den associerade reaktionen är och på den medicinska praxisen, kan förebyggande medicinering förhindra den här typen av reaktioner.
- Om det förekommer kända anafylaktiska reaktioner eller allvarlig överkänslighet mot humana immunglobuliner ska detta noteras i patientjournalen.

Överkänslighet mot rekombinant humant hyaluronidas

Vid minsta misstanke om allergiska eller anafylaxiliknande reaktioner efter administrering av rekombinant humant hyaluronidas måste infusionen avbrytas omedelbart och vid behov ska medicinsk standardbehandling administreras.

Immungenicitet för rekombinant humant hyaluronidas

Utveckling av icke-neutraliserande antikroppar mot den rekombinanta humana hyaluronidas-komponenten har rapporterats hos patienter som fått HyQvia i kliniska studier. Det finns risk för att sådana antikroppar kan korsreagera med endogent PH20, som är känt för att uttryckas i testiklarna, epididymis och sperma hos vuxna män. Det är okänt om dessa antikroppar kan ha någon klinisk signifikans hos människor.

Tromboemboli

Arteriella och venösa tromboemboliska händelser, inklusive myokardiell infarkt, stroke, djup ventrombos och lungemboli har förknippats med användningen av immunglobuliner. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade före användning av immunglobuliner. Försiktighet ska iaktas för patienten med redan föreliggande riskfaktorer för tromboemboliska händelser (till exempel hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Övervaka för tecken och symtom på trombos och kontrollera blodets viskositet hos patienter som löper risk för hyperviskositet. Trombos kan också inträffa i frånvaro av kända riskfaktorer.

Patienter ska informeras om första symtom på tromboemboliska händelser, inklusive andfåddhet, smärta och svullnad i extremitet, fokala neurologiska bortfall samt bröstsmärta och ska rådats att kontakta läkare omedelbart vid symtomdebut.

Hemolytisk anemi

Immunglobulinprodukter innehåller antikroppar mot blodgrupper (t.ex. A, B, D) som kan agera som hemolysiner. Dessa antikroppar binds till erytrocytepitoper (RBC) ett positivt direkt antiglobulintest [DAT, (Coombs test)] och i sällsynta fall orsaka hemolys. Mottagare av immunglobulinprodukter ska övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på hemolys.

Akut njursvikt

Allvarliga renala biverkningar har rapporterats hos patienter som får intravenös behandling med immunglobulin, i synnerhet produkter som innehåller sukros (HyQvia innehåller inte sukros).

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med intravenös och subkutan immunglobulinbehandling. Symtomen debuterar i regel några timmar upp till 2 dagar efter immunglobulinbehandlingen. Patienterna ska informeras om de första symtomen som omfattar svår huvudvärk, stel nacke, dåsighet, feber, ljuskänslighet, illamående och kräkningar. Utsättande av immunglobulinbehandling kan medföra remission av AMS inom några dagar utan följd tillstånd. Studier av cerebrospinalvätska är ofta positiva för pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan förekomma med högre frekvens i samband med intravenös immunglobulinbehandling i höga doser (2 g/kg). Enligt rapporter efter godkännandet för försäljning observerades inget tydligt förhållande mellan AMS och högdosbehandling. En högre incidens av AMS sågs hos kvinnor.

Viktig information om några av innehållsämnen i HyQvia

Detta läkemedel innehåller inte socker.

Interferens med serologisk testning

Efter infusion av immunglobuliner kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener (t.ex. A, B, D) kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. det direkta antiglobulintestet (DAT, direkt Coombs test).

Infusion av immunglobulinprodukter kan leda till falskt positiva resultat i analyser som förlitar sig på detektion av β -D-glukaner för att diagnostisera svampinfektion. Effekten kan kvarstå i flera veckor efter infusion av produkten.

Överförbara agens

Humant normalt immunglobulin och humant serumalbumin (stabilisator för rekombinant humant hyaluronidas) framställs av human plasma. Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av human blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva metoder för inaktivering/eliminering av virus har använts under tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av human blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och för icke-höljeförsedda virus som hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk bevisning för att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och man tror också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Natriuminnehåll

IG 10 %-komponenten är näst intill ”natriumfri”. Rekombinant humant hyaluronidas innehåller följande mängd (mg) natrium per injektionsflaska:

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

Detta motsvarar 0,25–3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för en vuxen.

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsbeaktanden gäller för både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader minska effekten av levande försvagade virusvacciner, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Vänta minst 3 månader efter administrering av läkemedlet innan patienten vaccineras med levande försvagade virusvacciner. Om det rör sig om mässling kan försämrat anslag kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Pediatrik population

Angivna interaktioner gäller för både vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för att använda detta läkemedel vid mänsklig graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och läkemedlet bör därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar.

Nio kvinnor som någon gång behandlats med HyQvia ingick i en prospektiv, okontrollerad multicenterstudie i form av ett graviditetsregister efter marknadsgodkännande (studie 161301). Av de 8 graviditeterna med kända utfall föddes 8 levande barn med normala Apgarpoäng. Inga specifika komplikationer förekom under värkarbetet eller förlossningen. Inga biverkningar rapporterades ha någon koppling till HyQvia. Fyra mödrar testades för anti-rHuPH20-bindande eller neutraliserande antikroppar och inga antikroppar upptäcktes.

Immunglobulinprodukter har visat sig passera genom placenta, i ökande utsträckning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att några skadliga effekter under graviditeten, på fostret eller det nyfödda barnet kan förväntas.

Studier av utvecklings- och reproduktionstoxikologi har genomförts med rekombinant humant hyaluronidas på möss och kaniner. Inga negativa effekter på graviditet och fosterutveckling förknippades med anti-rHuPH20-antikroppar. I dessa studier överfördes moderns antikroppar mot rekombinant humant hyaluronidas till avkomman in utero. Effekterna av antikropparna mot den rekombinanta humana hyaluronidas-komponenten i HyQvia på embryo- eller fosterutveckling hos människa är för närvarande inte kända (se avsnitt 5.3).

Amning

Immunoglobuliner utsöndras i bröstmjök och kan delta till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som har slemhinna som ingångssätt. Ett spädbarn i graviditetsregistret (studie 161301) amrades. Inga biverkningar rapporterades ha någon koppling till tidigare eller pågående behandling med HyQvia.

Fertilitet

Det finns för närvarande inga kliniska säkerhetsdata för HyQvia avseende fertilitet.

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner visar att det inte finns några förväntade skadliga effekter från IG 10 % på fertiliteten.

Djurstudier tyder inte på potential för direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av rekombinant humant hyaluronidas i doser som används för att underlätta administrering av IG 10 % (se 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

HyQvia har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t.ex. yrsel (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De mest frekvent rapporterade biverkningarna av HyQvia var lokala reaktioner. De mest frekvent rapporterade systemiska biverkningarna var huvudvärk, trötthet och pyrexia. Majoriteten av dessa biverkningar var lindriga till måttliga.

Humant normalt immunglobulin

Biverkningar som frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- och/eller korsryggen kan inträffa emellanåt.

I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat sig vara överkänslig vid tidigare administrering.

Lokala reaktioner vid infusionsställena: svullnad, ömhet, rodnad, induration, lokal värmekänsla, klåda, blåmärken och utslag kan förekomma ofta.

Fall av övergående aseptisk meningit, övergående hemolytiska reaktioner, ökade kreatininnivåer i serum och/eller akut njursvikt har observerats med humant normalt immunglobulin, se avsnitt 4.4.

Tromboemboliska reaktioner som myokardinfarkt, stroke, lungembolism och djup ventrombos har observerats i sällsynta fall med intravenös och s.c. administrering av immunglobulinprodukter.

Rekombinant humant hyaluronidas

De mest frekventa biverkningarna som rapporterades under användning efter marknadsintroduktion av rekombinant humant hyaluronidas i liknande formuleringar som administrerades subkutant för dispersion och absorption av subkutant administrerade vätskor eller läkemedel har varit lindriga lokala reaktioner på infusionsstället som erytem och smärta. Ödem har oftast rapporterats i samband med subkutan administrering av stora volymer vätska.

Antikroppar mot rekombinant humant hyaluronidas

Totalt 13 av 83 studiedeltagare som deltog i en central studie utvecklade en antikropp med förmåga att binda till rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) åtminstone en gång under den kliniska studien. Dessa antikroppar kunde inte neutralisera rekombinant humant hyaluronidas. Inget tidsbestämt samband mellan biverkningar och förekomsten av anti-rHuPH20-antikroppar kunde påvisas. Det förekom inte någon ökning av biverkningarnas incidens eller allvarlighetsgrad hos patienter som utvecklade antikroppar mot rekombinant humant hyaluronidas.

Tabell med biverkningar

Säkerheten för HyQvia utvärderades i fyra kliniska studier (160602, 160603, 160902 samt 161101) på 124 unika patienter med primär immunbrist (PID) som fick 3 202 infusioner.

Tabellen som presenteras nedan är efter frekvens och klassificering av organsystem enligt MedDRA (SOC och rekommenderad termnivå).

Frekvenser per infusion har utvärderats enligt följande begrepp: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvens med HyQvia				
<u>MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)</u>	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Magtarmkanalen		Kräkningar, illamående, buksmärta (inklusive smärta och ömhet i övre och nedre delen av buken), diarré	Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Lokala reaktioner (totalt) ^a : Smärta på infusionsstället (inklusive obehag, ömhet, smärta i ljumsken)	Lokala reaktioner (totalt): Erytem på infusionsstället, svullnad på infusionsstället (inklusive lokal svullnad och ödem), prurit på infusionsstället (inklusive vulvovaginal prurit) Pyrexia, asteniska tillstånd (inklusive asteni, trötthet, letargi, sjukdomskänsla)	Lokala reaktioner (totalt): Missfärgning på infusionsstället, blåmärken på infusionsstället (inklusive hematom, kraftig blödning), massa på infusionsstället (inklusive nodul), värmekänsla på infusionsstället, induration på infusionsstället, gravitationsödem/genital svullnad ^b (inklusive genital ödem, scrotal och vulvovaginal svullnad) Ödem (inklusive perifert, svullnad), frossa, hyperhidros	Brännande känsla
Undersökningar			Direkt positivt Coombs test	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, muskuloskeletala bröstsmärta	Artralgi, ryggsmärta, smärta i extremitet	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Migrän, yrsel	Parestesi

Biverkningsfrekvens med HyQvia				
<u>MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)</u>	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Hud och subkutan vävnad			Erytem, utslag (inklusive erytematosus, papulärt, makulopapulärt), prurit, urtikaria	
Blodkärl			Hypertoni, ökat blodtryck	
Njurar och urinvägar				Hemosiderinuri

^a Följande biverkningar anges inte i listan men räknas också med i frekvensen för lokala reaktioner: värmekänsla, parestesi på infusionsstället.

^b Gravitationsödem/genital svullnad observerades efter administreringen till de lägre abdominella kvadranterna.

Utöver de biverkningar som noterats vid kliniska prövningar har följande biverkningar rapporterats efter godkännandet för försäljning (frekvensen av dessa reaktioner är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)):

Infektioner och infestationer: Aseptisk meningit

Immunsystemet: Överkänslighet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: Influensaliknande sjukdom, läckage vid infusionsstället

Utöver ovan angivna biverkningar har följande biverkningar rapporterats för subkutant administrerade immunglobulinprodukter:

Anafylaktisk chock, anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, skakningar, tachykardi, hypotoni, rodnad, blekhet, perifer kallhet, dyspné, oral parestesi, svullnad i ansiktet, allergisk dermatit, muskuloskeletal stelhet, urtikaria på injektionsstället, utslag på injektionsstället, förhöjt ALAT.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Lokala reaktioner som observerades under den kliniska pivotstudien omfattar lindrig svullnad på injektionsstället (vid de flesta infusioner) på grund av de stora volymer som infunderas, men i allmänhet betraktades de inte som en biverkning om de inte orsakade obehag. Endast två fall av lokala biverkningar var allvarliga, smärta vid infusionsstället och svullnad på infusionsstället. Det förekom två fall av övergående genitalt ödem, ett betraktades som allvarligt och var ett resultat av att läkemedlet diffunderades från infusionsstället i buken. Inga hudförändringar observerades som inte försvann under den kliniska studien.

Pediatrik population

I den pivotala studien 160603 hade 2 av 24 pediatrika patienter totala nivåer av anti-rHuPH20-antikroppar på 1:160 eller högre. Ingen hade neutraliserande antikroppar.

I en prospektiv multicenterstudie (fas 4) i Europa utvärderades 42 pediatrika försökspersoner (i åldern 2 till < 18 år) som tidigare hade fått immunglobulinbehandling (studie 161504). Inga nya säkerhetsproblem identifierades. Ingen försöksperson var positiv (titer \geq 160) för bindande

anti-rHuPH20-antikroppar. HyQvia visade sig vara säkert och tolererbart för pediatrika patienter (2 till < 18 år) med primär immunbristsjukdom (PIDD).

Resultaten från de kliniska studierna indikerade en likartad säkerhetsprofil hos den vuxna och pediatrika populationen, inklusive biverkningarnas typ, frekvens, allvarlighetsgrad och reversibilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Konsekvenserna av en överdosering är inte kända

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (humant normalt immunglobulin): immunsera och immunglobuliner: humant, normalt immunglobulin, ATC-kod: J06BA01

Verkningsmekanism

IG 10 % är den komponent i läkemedlet som ger den terapeutiska effekten. Rekombinant humant hyaluronidas underlättar dispersionen och absorptionen av IG 10 %.

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av opsoniserande och neutraliserande antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs i regel av poolad human plasma från minst 1 000 donationer. Det har en fördelning av IgG-subklasser som till stor del liknar den i naturlig human plasma. Adekvata doser av humant normalt immunglobulin kan återställa onormalt låga IgG-nivåer till normala nivåer.

Rekombinant humant hyaluronidas är en löslig rekombinant form av humant hyaluronidas som ökar permeabiliteten i den subkutana vävnaden genom tillfällig depolymerisering av hyaluronsyra. Hyaluronsyra är en polysackarid som finns i bindvävens matris. Den depolymeriseras av det naturligt förekommande enzymet hyaluronidas. Till skillnad från de stabila strukturella komponenterna i den interstitiella matrisen har hyaluronsyra en mycket snabb omsättning med en halveringstid på cirka 0,5 dag. Rekombinant humant hyaluronidas i HyQvia verkar lokalt. Effterna av hyaluronidas är reversibla och den subkutana vävnadens permeabilitet återställs inom 24 till 48 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för HyQvia utvärderades i en fas 3-studie (160603) hos 83 patienter med PID. Patienterna behandlades med HyQvia i 3- eller 4-veckors behandlingsintervall i sammanlagt 12 månader (efter en kort titreringsperiod). HyQvia-dosen baserades på tidigare behandling med intravenöst IG 10 % (320 till 1 000 mg/kg kroppsvikt/4 veckor) och anpassades individuellt så att lämpliga IgG-nivåer kunde upprätthållas under hela studien.

Studieresultaten visade en frekvens av bekräftade, akuta, allvarliga bakterieinfektioner per år under behandlingen med HyQvia på 0,025 (övre gräns för ensidigt 99 % konfidensintervall 0,046). Den totala frekvensen av infektioner var lägre under administrering av HyQvia än under de tre månaderna med intravenös administrering av IG 10 %: punktskattningen för den årsberäknade frekvensen för alla

infektioner var 2,97 (95 % KI: 2,51 till 3,47) för HyQvia och 4,51 (95 % KI: 3,50 till 5,69) för infusioner med intravenöst IG 10 %.

Nästan alla studiedeltagare kunde uppnå samma dosintervall med HyQvia som de hade med den intravenösa administreringen. Sjuttioåtta (78) av 83 (94 %) studiedeltagare uppnådde samma 3- eller 4-veckorsdosering, medan en gick från 4 till 3 veckor, en från 4 till 2 veckor och en från 3 till 2 veckor (2 studiedeltagare avbröt sitt deltagande under titreringsperioden).

Medianantalet infusionsställen per månad för HyQvia var 1,09, vilket är något lägre än medianantalet infusionsställen som användes för intravenöst IG 10 % i denna studie (1,34), och avsevärt lägre än medianantalet infusionsställen i studien av subkutan administrering av IG 10 % (21,43).

66 patienter som genomförde den kliniska pivotstudien fas 3 deltog i en förlängningsstudie (160902) för utvärdering av långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt av HyQvia vid PID. Den övergripande kombinerade exponeringen av PID-patienter i båda studierna var 187,69 patientår; den längsta exponeringen för vuxna var 3,8 år och för pediatrika patienter 3,3 år.

Pediatrik population

De pivotala studierna där HyQvia utvärderades omfattade 24 pediatrika patienter, inklusive 13 patienter mellan 4 och < 12 år och 11 mellan 12 och < 18 år, som behandlades i upp till 3,3 år med en övergripande säkerhetsprofil motsvarande 48,66 patientår (vilket beskrivs i avsnittet Klinisk effekt och säkerhet). Inga uppskattbara skillnader i farmakodynamiska effekter eller effekt och säkerhet för HyQvia observerades mellan pediatrika patienter och vuxna. Se avsnitt 4.2 och 4.8.

I en icke-kontrollerad multicenterstudie (fas 4) utvärderades HyQvia hos 42 pediatrika försökspersoner (i åldern 2 till < 18 år) som tidigare hade fått immunglobulinbehandling. Inga nya säkerhetsproblem identifierades efter HyQvia-behandling hos pediatrika försökspersoner med PID.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för HyQvia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av primär immunbrist som modell för substitutionsbehandling (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter subkutan administrering av HyQvia uppnåddes toppnivåer av IgG i serum i patientens cirkulation efter en fördröjning på cirka 3 till 5 dagar.

Data från de kliniska prövningar av HyQvia visar att lägsta värden av IgG i serum kan upprätthållas genom doseringsregimer på 320 till 1 000 mg/kg kroppsvikt/4 veckor som ges i 3- eller 4-veckorsintervall.

Farmakokinetiken för HyQvia utvärderades i en klinisk studie hos patienter med PID i åldern 12 år och äldre. De farmakokinetiska resultaten presenteras i tabellen nedan, i jämförelse med data för intravenös administrering av IG 10 % som erhöles i samma studie.

IgG och IgG-komplex bryts ned i det retikuloendoteliala systemets celler.

Farmakokinetiska parametrar för HyQvia jämfört med intravenös administrering av IG 10 %		
Parameter	HyQvia Median (95 % KI) N = 60	IVIG 10 % Median (95 % KI) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 till 11,2)	10,1 (9,5 till 10,9)
AUC per vecka [g*dagar/l]	90,52 (83,8 till 98,4)	93,9 (89,1 till 102,1)
T _{max} [dagar]	5,0 (3,3 till 5,1)	0,1 (0,1 till 0,1)
Skenbar clearance eller clearance [ml/kg/dag]	1,6 (1,4 till 1,79)	1,4 (1,2 till 1,4)
Slutlig halveringstid [dagar]	45,3 (41,0 till 60,2)	35,7 (32,4 till 40,4)

Pediatrik population

I den kliniska studien med HyQvia observerades inga skillnader i lägsta värden av IgG i plasma mellan vuxna och pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen.

Säkerheten för IG 10 % har påvisats i flera icke-kliniska studier. Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet. Studier av upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet hos djur går inte att genomföra på grund av induktion och interferens av de antikroppar som utvecklas mot heterologa proteiner.

Inga långsiktiga djurstudier för att utvärdera karcinogen eller mutagen potential hos humant hyaluronidas har genomförts. Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats hos möss, kaniner och cynomolgusapor som exponerats för antikroppar som binds till rekombinant humant hyaluronidas och artspecifikt hyaluronidas. Reversibel infertilitet har observerats hos marsvinshannar och -honor som immuniserats för att producera antikroppar mot hyaluronidas. Men antikroppar mot hyaluronidas påverkade inte reproduktionen efter immunisering hos möss, kaniner, får eller cynomolgusapor. Effekterna av antikroppar som binds till rekombinant humant hyaluronidas på human fertilitet är inte kända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant normalt immunglobulin (IG 10 %) injektionsflaska

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) injektionsflaska

Natriumklorid

Dibasiskt natriumfosfat

Humant albumin

Etylendiamintetraättisyra (EDTA) dinatrium

Kalciumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Humant normalt immunglobulin (IG 10 %) injektionsflaska

25, 50, 100, 200 eller 300 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (brombutylgummi).

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) injektionsflaska

1,25, 2,5, 5, 10 eller 15 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (klorbutylgummi).

Förpackningsstorlek:

En injektionsflaska IG 10 % och en injektionsflaska rekombinant humant hyaluronidas i en enhet med två injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska nå rumstemperatur före användning. Använd inte uppvärmningsanordningar, såsom mikrovågsugnar.

IG 10 % är en klar eller lätt opalskimrande och färglös eller svagt gul lösning. Rekombinant humant hyaluronidas är en klar, färglös lösning.

Injektionsflaskorna ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Lösningar som är grumliga eller har fällningar ska inte användas.

Får ej skakas.

Blanda inte komponenterna i HyQvia före administrering.

Använd inte luftade uppdragningskanyler för att dra upp rekombinant humant hyaluronidas från injektionsflaskorna.

Använd aseptisk teknik vid förberedelse och administrering av HyQvia. I fall där det behövs mer än en injektionsflaska av läkemedlet IG 10 % eller rekombinant humant hyaluronidas för att erhålla den erforderliga dosen för infusionen ska IG 10 % och/eller rekombinant humant hyaluronidas beredas separat i lämpliga lösningsbehållare före administrering. Delvis använda injektionsflaskor ska kastas.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 Maj 2013
Datum för förnyelse: 8 Jan 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering (i tillämpliga fall) eller användning av HyQvia i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll i och format av utbildningsmaterialet, inklusive kommunikationssätt, distributionsformer och andra aspekter.

Utbildningsmaterialet syftar till att säkerställa korrekt administrering av HyQvia och dess hjälpämnen, och minska risken för fel vid läkemedelsadministrering hos patienter som självbehandlas i hemmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i alla medlemsstater där HyQvia marknadsförs, se till att all vårdpersonal och alla patienter som förväntas använda HyQvia har tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

- **Utbildningsmaterial för läkare**
- **Patientinformationspaket**

Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumé
- Guide för vårdpersonal

Guide för vårdpersonal:

- Information om HyQvia, inklusive godkänd indikation enligt produktresumén
- Detaljerad beskrivning av administreringsproceduren för infusion av HyQvia med sprutpump och med peristaltisk infusionspump, samt med viktig information till patient vid varje steg i processen
 - Korrekt förberedelse och administrering av HyQvia (dvs. först infusion av injektionsflaskan med rekombinant humant hyaluronidas (HY) och därefter injektionsflaskan med humant normalt immunglobulin 10 % (IG))
 - Användning av aseptisk teknik
 - Identifiering av tidiga tecken och symtom på potentiella biverkningar (t.ex. lokala reaktioner vid infusionsstället, allergiska överkänslighetsreaktioner) och åtgärder som ska vidtas om reaktioner uppstår, inklusive när läkare ska kontaktas
- Patienter och/eller deras vårdgivare kommer att bli ombedda att visa vårdpersonal att de kan administrera HyQvia korrekt. Tekniken ska granskas regelbundet.
- Vikten av att rapportera biverkningar, såsom infusionsrelaterade reaktioner och allergiska överkänslighetsreaktioner

Patientinformationspaketet:

- Bipacksedel
- En patient-/vårdgivarguide
- En patientdagbok

- **Patient-/vårdgivarguide:**

- En detaljerad, steg-för-steg-beskrivning av korrekt förberedelse och administreringsteknik för att infundera HyQvia
 - Detaljerad beskrivning av självadministrering, infusion av HyQvia med sprutpump och med peristaltisk infusionspump
 - En beskrivning av potentiella risker kopplade till användning av HyQvia; lokala reaktioner vid infusionsstället, allergiska överkänslighetsreaktioner (tecken och symtom)
 - Information hur biverkningar kopplade till HyQvia-behandlingen ska hanteras, samt när vårdpersonal ska kontaktas
 - Vikten av att rapportera biverkningar och instruktioner hur de rapporteras
 - En hemsida med klickbara animeringar som guidar patienter genom administreringsproceduren.
- **Patientdagbok:**
 - En infusionslogg för att dokumentera tid, datum, dos, infusionsställe och eventuella reaktioner som patienten upplever
 - Infusionsloggen innehåller också en beskrivning av försiktighetsåtgärder som krävs för att minimera potentiella biverkningar kopplade till användningen av HyQvia
 - Infusionsloggen underlättar regelbunden kontroll av patientens hälsostatus och diskussioner med vårdpersonal

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G OCH 30 G)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning
humant normalt immunglobulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Humant normalt immunglobulin, injektionsflaska: 100 mg/ml, minst 98 % är IgG
Maximalt innehåll av immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant normalt immunglobulin, injektionsflaska: Glycin, vatten för injektionsvätskor.

Rekombinant humant hyaluronidas, injektionsflaska: humant hyaluronidas. Natriumklorid, natriumfosfat, humant albumin, etylendiamintetraättiksyra dinatrium, kalciumklorid, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning för subkutan användning

1 injektionsflaska humant normalt immunglobulin

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 injektionsflaska rekombinant humant hyaluronidas

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.
Blanda inte de två flaskorna före administrering.
Infundera först rekombinant humant hyaluronidas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

HyQvia 100 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

**INJEKTIONSFLASKMÄRKNING HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN
(5 G, 10 G, 20 G OCH 30 G)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning
humant normalt immunglobulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Immunglobulin: 100 mg/ml, minst 98 % är IgG
Maximalt innehåll av immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska för subkutan användning.

1 injektionsflaska

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast s.c. bruk

Infunderas sist.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKMÄRKNING HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN (2,5 G)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska för subkutan användning
humant normalt immunglobulin
Endast s.c. bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infunderas sist.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 g/25 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

**INJEKTIONSFLASKMÄRKNING REKOMBINANT HUMANT HYALURONIDAS
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Infusionsvätska för subkutan användning för HyQvia
hyaluronidas
Endast för subkutan användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infunderas först.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKMÄRKNING REKOMBINANT HUMANT HYALURONIDAS (1,25 ML)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Infusionsvätska för s.c. bruk för HyQvia
hyaluronidas
Endast s.c. bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infunderas först.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,25 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning humant normalt immunglobulin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad HyQvia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder HyQvia
3. Hur du använder HyQvia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur HyQvia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad HyQvia är och vad det används för

Vad HyQvia är

HyQvia innehåller två lösningar för infusion (dropp) under huden (subkutan eller s.c. infusion). Det levereras som en förpackning innehållande en injektionsflaska humant normalt immunglobulin 10 % (den aktiva substansen) och en injektionsflaska rekombinant humant hyaluronidas (en substans som hjälper humant normalt immunglobulin 10 % att komma ut i blodet).

Humant normalt immunglobulin 10 % tillhör en grupp läkemedel som kallas ”humana normala immunglobuliner”. Immunglobuliner kallas också för antikroppar och finns i blodet hos friska människor. Antikroppar är en del av immunsystemet (kroppens naturliga försvarssystem) och hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Hur HyQvia fungerar

Injektionsflaskan med immunglobuliner har framställts av blod från friska människor. Läkemedlet fungerar på exakt samma sätt som immunglobuliner som finns naturligt i blodet. Rekombinant humant hyaluronidas är ett protein som gör det enklare för immunglobulinerna att infunderas (ges som dropp) under huden och komma ut i blodet.

Vad HyQvia används för

HyQvia används hos patienter med svagt immunsystem, och som inte har tillräckligt med antikroppar i blodet och ofta drabbas av infektioner. Regelbundna och tillräckliga doser av HyQvia kan höja de onormalt låga immunglobulinnivåerna i blodet till normala nivåer (substitutionsterapi).

HyQvia ordineras som ersättningsterapi till patienter som inte har tillräckligt med antikroppar, vilket omfattar följande grupper:

- patienter med medfödd oförmåga eller försämrad förmåga att producera antikroppar (primär immunbristsjukdom).

- patienter som upplever svåra eller återkommande infektioner på grund av ett försvagat immunsystem som uppkommit av andra tillstånd eller behandlingar.

2. Vad du behöver veta innan du använder HyQvia

HyQvia får inte injiceras eller infunderas

- om du är allergisk mot immunglobuliner, hyaluronidas, rekombinant hyaluronidas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6, ”Förpackningens innehåll och övriga upplysningar”).
- om du har antikroppar mot immunglobulin A (IgA) i blodet. Detta kan förekomma om du har brist på IgA. Eftersom HyQvia innehåller spår mängder av IgA kan du få en allergisk reaktion.
- i ett blodkärl (intravenöst).

Varningar och försiktighet

Följande varningar och försiktighetsåtgärder ska beaktas innan du får eller använder HyQvia. Om du har frågor, tala med läkare eller sjuksköterska.

Graviditet, amning och fertilitet

Uppgifter om effekterna av långvarig användning av rekombinant humant hyaluronidas på graviditet, amning och fertilitet är begränsade. HyQvia ska endast användas av gravida eller ammande kvinnor efter diskussion med läkaren.

Allergiska reaktioner

Du kan vara allergisk mot immunglobuliner utan att veta om det. Allergiska reaktioner som plötsligt blodtrycksfall eller anafylaktisk chock (kraftigt blodtrycksfall i kombination med andra symtom som svullnad i luftvägar, andningsbesvär och hudutslag) är sällsynta, men de kan ibland förekomma även om du inte har haft problem vid liknande behandlingar tidigare. Risken för att du ska få allergiska reaktioner är högre om du har IgA-brist med anti-IgA-antikroppar. Tecken eller symtom på dessa sällsynta allergiska reaktioner omfattar:

- berusningskänsla, yrsel, svimningskänsla
- hudutslag och klåda, svullnad i munnen eller i halsen, svårighet att andas, väsande andning
- onormal hjärtrytm, bröstsmärtor, blå läppar, fingrar eller tår
- suddig syn.

Först infunderar en läkare eller sjuksköterska HyQvia långsamt och övervakar dig under de första infusionerna så att eventuella allergiska reaktioner kan upptäckas och behandlas omedelbart.

- ▶ Om du märker något av dessa tecken under infusionerna ska du omedelbart berätta detta för läkaren eller sjuksköterskan. Han eller hon bestämmer om infusionshastigheten ska saktas ned eller om infusionen ska avbrytas helt och hållet.

Infusionshastighet

Det är mycket viktigt att infundera läkemedlet i rätt hastighet. Läkaren eller sjuksköterskan ger dig råd om lämplig infusionshastighet när du infunderar HyQvia i hemmet (se avsnitt 3, ”Hur du använder HyQvia”).

Övervakning under infusion

Vissa biverkningar kan vara vanligare om:

- du får HyQvia för första gången.
- du har fått ett annat immunglobulin och har bytt till HyQvia.

- det har varit ett långt intervall (t.ex. fler än 2 eller 3 infusionsintervall) sedan du senast fick HyQvia.
 - ▶ I sådana fall övervakas du noggrant under den första infusionen och under den första timmen efter att infusionen avslutats.

I alla andra fall ska du övervakas under infusionen och i minst 20 minuter efter att du fått HyQvia under de första infusionerna.

Behandling i hemmet

Innan du börjar behandling i hemmet ska du utse en tillsynsperson. Du och din tillsynsperson utbildas i att upptäcka tidiga tecken på biverkningar, särskilt allergiska reaktioner. Tillsynspersonen ska hjälpa dig att hålla koll på eventuella biverkningar. Under infusionen måste du vara uppmärksam på tidiga tecken på biverkningar (ytterligare information finns i avsnitt 4, ”**Eventuella biverkningar**”).

- ▶ Om du upplever några biverkningar ska du eller din tillsynsperson avbryta infusionen omedelbart och kontakta en läkare.
- ▶ Om du upplever en allvarlig biverkning ska du eller din tillsynsperson omedelbart söka akut hjälp.

Spridning av lokala infektioner

Infundera inte HyQvia i eller runt ett infekterat eller rött och svullet område på huden eftersom det kan göra att infektionen sprids.

Inga långvariga (kroniska) förändringar i huden har observerats i kliniska studier. Alla långvariga inflammationer, knölar (knutor) eller inflammationer som förekommer på infusionsstället och varar i mer än några dagar ska rapporteras till läkare.

Effekter på blodprover

HyQvia innehåller flera olika antikroppar och vissa av dessa kan påverka blodprover (serologiska tester).

- ▶ Tala med läkare om din behandling med HyQvia innan du tar ett blodprov.

Information om källmaterialet i HyQvia

Humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia och humant serumalbumin (ett innehållsämne i rekombinant humant hyaluronidas) framställs av human plasma (den flytande delen av blodet). När läkemedel görs av humant blod eller human plasma vidtas vissa åtgärder för att förhindra att infektioner sprids till patienter. Det gäller bland annat:

- noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som ligger i riskzonen för att bära på infektioner utesluts, och
- testning av alla donationer och plasmapooler för att upptäcka tecken på virus/infektioner.

Även under tillverkning av dessa produkter vidtas åtgärder i blod- eller plasmabearbetningen som kan inaktivera eller eliminera virus. Trots detta kan risken för överföring av infektion inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma används. Detta gäller också för okända och nya virus eller andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtagits vid tillverkningen av HyQvia anses vara effektiva för höljeförsedda virus, t.ex. humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus och hepatit C-virus och för icke-höljeförsedda hepatit A-virus och parvovirus B19.

Immunglobuliner har inte associerats med infektioner med hepatit A-virus eller parvovirus B19, eventuellt på grund av att de antikroppar mot dessa infektioner som finns i HyQvia är skyddande.

Det rekommenderas att följande information noteras i behandlingsdagboken varje gång du får en dos av HyQvia:

- datumet för administreringen
- läkemedlets tillverkningsnummer och
- den injicerade volymen, flödes hastigheten, antalet infusionsställen och deras placering.

Barn och ungdomar

Samma indikationer, dos och infusionsfrekvens som för vuxna gäller för barn och ungdomar (0–18 år).

Andra läkemedel och HyQvia

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vaccinationer

HyQvia kan minska effekten av vissa virusvacciner som mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor (levande virusvacciner). När du har fått HyQvia kan du behöva vänta upp till 3 månader innan du får vissa vacciner. Du kanske måste vänta upp till 1 år efter att du har fått HyQvia innan du kan få mässlingvaccin.

- Tala med vaccinationsläkaren eller -sköterskan om din behandling med HyQvia.

Körförmåga och användning av maskiner

Patienter kan uppleva biverkningar (till exempel yrsel eller illamående) under behandling med HyQvia som kan påverka körförmågan och förmågan att använda maskiner. Om det händer ska du vänta tills reaktionerna har gått över.

HyQvia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 5,0–60,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska HyQvia rekombinant humant hyaluronidas. Detta motsvarar 0,25–3 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. IG 10 %-komponenten är näst intill ”natriumfri”.

3. Hur du använder HyQvia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

HyQvia måste infunderas under huden (subkutan eller s.c. administrering).

Behandling med HyQvia startas av en läkare eller sjuksköterska, men du kan använda läkemedlet hemma när du har fått de första infusionerna under medicinsk övervakning och du (och/eller din tillsynsperson) har fått lämplig utbildning. Du och läkaren bestämmer om du kan använda HyQvia hemma. Påbörja inte behandling med HyQvia hemma förrän du har fått fullständiga instruktioner.

Dosering

Läkaren beräknar rätt dos för dig baserat på din kroppsvikt, eventuell tidigare behandling som du kan ha fått och hur du svarar på behandlingen. Rekommenderad startdos är 400 till 800 mg aktiv substans per kg kroppsvikt per månad. I början får du en fjärdedel av denna dos med 1 veckas intervall. Dosen ökas stegvis till större doser i 3- till 4-veckorsintervall under de följande infusionerna. Ibland kan läkaren rekommendera att stora doser delas och ges på två ställen samtidigt. Läkaren kan också justera dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.

Starta behandlingen

Din behandling startas av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av att behandla patienter med svagt immunsystem och instruera patienter i hembehandling. Du observeras noggrant under hela infusionen och i minst 1 timme efter att infusionen har avbrutits för att se hur väl du tolererar läkemedlet. I början använder läkaren eller sjuksköterskan en långsam infusionshastighet och ökar den gradvis under den första infusionen och under efterföljande infusioner. När läkaren eller sjuksköterskan har kommit fram till rätt dos och infusionshastighet för dig kan du få ge behandlingen till dig själv i hemmet.

Behandling i hemmet

Du kommer att instrueras i:

- Bakteriefria (aseptiska) infusionstekniker
- Hur man använder en infusionspump eller sprutpump (om det behövs)
- Hur man för behandlingsdagbok
- Åtgärder som ska vidtas i händelse av allvarliga biverkningar.

Du måste följa läkarens anvisningar noggrant när det gäller dos, infusionshastighet och schema för infusion av HyQvia så att behandlingen fungerar för dig.

Intervall/minuter	Patienter under 40 kg		Patienter 40 kg eller mer	
	Första två infusionerna (ml/timme/infusionsställe)	Följande 2-3 infusioner (ml/timme/infusionsställe)	Första två infusionerna (ml/timme/infusionsställe)	Följande 2-3 infusioner (ml/timme/infusionsställe)
10 minuter	5	10	10	10
10 minuter	10	20	30	30
10 minuter	20	40	60	120
10 minuter	40	80	120	240
Resterande infusion	80	160	240	300

Om du får läckage vid infusionsstället

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om en annan nålstorlek skulle vara bättre för dig. Alla ändringar avseende nålstorlek måste övervakas av behandlande läkare.

Om du har använt för stor mängd av HyQvia




Om du tror att du har använt för stor mängd av HyQvia ska du tala med din läkare snarast möjligt.

Om du har glömt att använda HyQvia

Infundera inte dubbel dos av HyQvia för att kompensera för glömd dos. Om du tror att du har glömt en dos ska du tala med din läkare snarast möjligt.

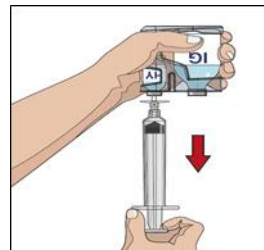
Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Utförliga anvisningar för användning finns i avsnittet nedan.

<p>1. Ta ut HyQvia ur kartongen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Låt injektionsflaskorna nå rumstemperatur. Det kan ta upp till 60 minuter. Använd inte uppvärmningsanordningar, såsom mikrovågsugnar. • HyQvia får inte värmas eller skakas. • <i>Kontrollera alla HyQvia-injektionsflaskor före användning:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Utgångsdatum: Får inte användas efter utgångsdatumet. • Färg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekombinant humant hyaluronidas ska vara klart och färglöst. ○ Humant normalt immunglobulin 10 % ska vara klart och färglöst eller svagt gult. ○ Om någon av vätskorna är grumliga eller innehåller partiklar ska de inte användas. • Lock: Ett lila skyddslock sitter på enheten med två injektionsflaskor. Använd inte produkten om locket saknas. 	
<p>2. Ta fram alla tillbehör: Ta fram <i>alla artiklar</i> som behövs för infusionen. Artiklarna omfattar: HyQvia-enhet(er) med två injektionsflaskor, infusionstillbehör (subkutant nåset, lösningsbehållare (påse eller spruta), sterilt genomskinligt bandage eller tejp, pumpslang, överföringsanordningar (spike och kanyl), sprutor, kompress och tejp), behållare för stickande och skärande föremål, pump samt en behandlingsloggbook och andra tillbehör efter behov.</p>	
<p>3. Förbered en ren arbetsyta.</p>	
<p>4. Tvätta händerna: Tvätta händerna noggrant. Placera alla tillbehör och öppna dem enligt de anvisningar du har fått av vårdpersonalen.</p>	
<p>5. Öppna HyQvia-enheten/-enheterna med två injektionsflaskor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta bort det lila skyddslocket och se till att de blå locken på injektionsflaskorna tas av. Om de inte gör det, ta manuellt av de blå locken så att propparna på injektionsflaskorna blir synliga. • Förbered överförandet av den rekombinanta humana hyaluronidaskomponenten i HyQvia genom att torka av varje flaskpropp med en alkoholtork, om du fått anvisning att göra detta, och låta den lufttorka (minst 30 sekunder). 	

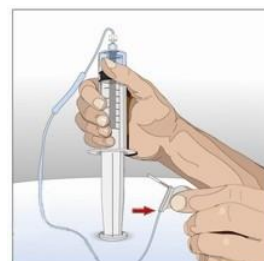
6. Förbered injektionsflaskan med rekombinant humant hyaluronidas (HY):

- Ta fram den mindre sterila sprutan ur förpackningen och anslut den till en oluftad spike eller nål (kanyl).
- Dra tillbaka kolven, fyll den mindre sprutan med lika mycket luft som mängden rekombinant humant hyaluronidas i HY-injektionsflaskan/-flaskorna.
- Ta bort locket från nålen/den oluftade överföringsanordningar (spike och kanyl).
- För in kanylspetsen/spetsen på den oluftade överföringskanylen mitt i injektionsflaskans propp och tryck rakt ner. Tryck in luften i injektionsflaskan.
- Vänd injektionsflaskan upp och ner samtidigt som kanylen/den oluftade överföringskanylen sitter kvar i injektionsflaskan. Sprutans spets kommer att peka uppåt.
- Dra upp hela innehållet med rekombinant humant hyaluronidas i sprutan.
- Upprepa steg 6 om dosen kräver mer än en injektionsflaska rekombinant humant hyaluronidas.
- Om möjligt ska allt rekombinant humant hyaluronidas som behövs för hela IgG-dosen samlas i samma spruta.
- Låt sprutspetsen peka uppåt och avlägsna alla luftbubblor genom att rikta sprutspetsen uppåt och försiktigt slå på sprutan med fingret. Tryck långsamt och försiktigt på kolven för att avlägsna återstående luft.



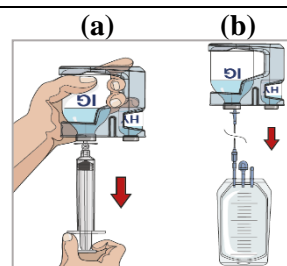
7. Förbered nålsetet med rekombinant humant hyaluronidas:

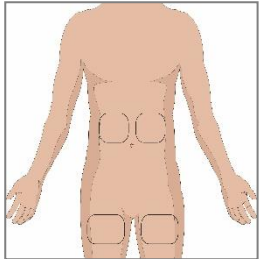
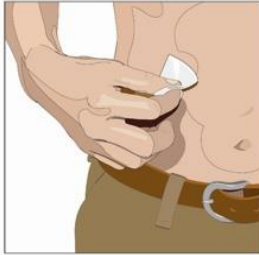

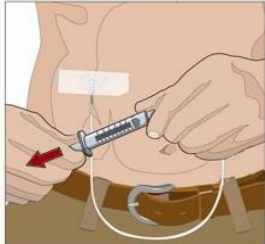
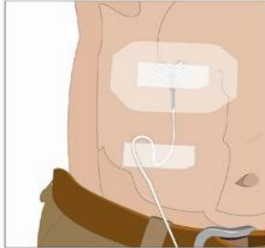
- Anslut sprutan fylld med rekombinant humant hyaluronidas till nålsetet
- Tryck in sprutkolven på den mindre sprutan för att avlägsna luften och fyll upp nålsetet med rekombinant humant hyaluronidas till nålens vingar.
 - *Obs!* Vårdpersonalen kan rekommendera att du använder en "Y"-anslutning (för mer än ett ställe) eller en annan nålsetskonfiguration.

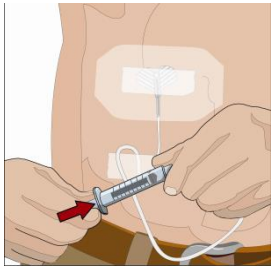
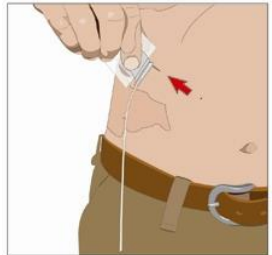


8. Förbered injektionsflaskan med humant normalt immunglobulin 10 %:

- Förbered överförandet av komponenten 10 % immunglobulin i HyQvia genom att torka av varje flaskpropp med en alkoholtork, om du uppmanats göra detta, och låta den lufttorka (minst 30 sekunder).
- Humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia kan infunderas antingen
 - o genom poolning från injektionsflaskorna i en större spruta **(a)** eller en infusionspåse **(b)** enligt anvisningar från vårdpersonalen, beroende på den pump som ska användas, eller
 - o direkt från IG-injektionsflaskan. För in spetsen på den luftade pumpslangen eller en pumpslang och luftningsnål i injektionsflaskan/injektionsflaskorna med humant normalt immunglobulin 10 %. Fyll administreringspumpslangen och lägg den åt sidan tills rekombinant humant hyaluronidas har administrerats.
- Om det krävs mer än en injektionsflaska för att uppnå full dos ska efterföljande injektionsflaskor punkteras efter att den första injektionsflaskan har administrerats fullständigt.



<p>9. Förbered pumpen: Följ tillverkarens instruktioner om hur man förbereder pumpen.</p>	
<p>10. Förbered infusionsstället:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Välj ett infusionsställe på mitten eller övre delen av buken eller låret. Se bilden för olika infusionsställen. <ul style="list-style-type: none"> o Välj ställen på motsatta sidor av kroppen om du får instruktion om att infundera doser över 600 ml på två ställen. • Undvik beniga områden, synliga blodkärl, ärr och eventuella områden som är inflammerade eller infekterade. • Byt infusionsställe genom att växla mellan motsatta sidor av kroppen för framtida infusioner. • Rengör infusionsställena med en alkoholtork om vårdpersonalen ber dig göra det. Låt torka (i minst 30 sekunder). 	 
<p>11. För in nålen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta bort nålskyddet. Använd två fingrar och ta ett stadigt grepp om huden så att du får minst 2 till 2,5 cm mellan fingrarna. • För nålen ända in till nålens vingar med en snabb rörelse, rakt in i huden i 90 graders vinkel. Nålens vingar ska ligga an mot huden. • Säkra nålen på plats med steril tejp. • Upprepa detta steg om du har ytterligare ett infusionsställe. 	<p>90 vinkel mot huden</p> 
<p>12. Kontrollera att nålen sitter korrekt innan du startar infusionen om vårdpersonalen har anvisat dig göra det.</p>	
<p>13. Säkra nålen till huden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkra nålen/nålarna på plats genom att sätta ett sterilt, genomskinligt bandage över nålen. • Kontrollera infusionsställena då och då under hela infusionen för att se om de rubbas eller läcker. 	

<p>14. Börja med att administrera rekombinant humant hyaluronidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tryck sakta in kolven i den mindre sprutan med rekombinant humant hyaluronidas i en inledande hastighet per infusionsställe på cirka 1 till 2 ml per minut och öka vartefter det tolereras. • Om du använder en pump ska du förbereda pumpen att infundera rekombinant humant hyaluronidas i en inledande hastighet per infusionsställe på cirka 60 till 120 ml/timme och öka vartefter det tolereras. 	
<p>15. Administrera humant normalt immunglobulin 10 %: Efter att allt rekombinant humant hyaluronidas i den mindre sprutan har infunderats ska sprutan tas bort från nålsetets nav. Anslut pumpslangen eller den större sprutan med humant normalt immunglobulin 10 % till nålsetet. Administrera humant normalt immunglobulin 10 % med en pump i de hastigheter som ordinerats av vårdpersonalen och starta infusionen.</p>	
<p>16. Spola pumpslangen när infusionen är klar om vårdpersonalen har anvisat dig att göra det:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om vårdpersonalen har instruerat dig ska du ansluta en natriumkloridpåse till pumpslangen/nålsetet för att trycka upp humant normalt immunglobulin 10 % till nålens vingar. 	
<p>17. Ta bort nålsetet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta bort nålsetet genom att lossa på förbandet i alla kanter. • Dra nålvingarna rakt uppåt. • Tryck försiktigt med en liten bit kompress över stickstället och täck med ett skyddande förband. • Släng alla nålar i en behållare för stickande och skärande föremål. <ul style="list-style-type: none"> o Kasserar behållaren för stickande och skärande föremål enligt instruktionerna som medföljer behållaren eller kontakta vårdpersonalen. 	
<p>18. Registrera infusionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dra av den avtagbara etiketten som innehåller produktens tillverkningsnummer och utgångsdatum från HyQvia-injektionsflaskan och sätt fast etiketten i din behandlingsjournal/-loggbok. • Anteckna datum, klockslag, dos, infusionsställe(n) (som hjälp när du ska byta ställe) och eventuella reaktioner efter varje infusion. • Kasta eventuell oanvänd produkt i injektionsflaskan och engångsartiklarna enligt rekommendationerna från vårdpersonalen. • Följ upp med läkaren enligt de anvisningar du har fått. 	

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar som huvudvärk, frossa och kroppssmärter kan reduceras genom minskad infusionshastighet.

Allvarliga biverkningar

Infusioner av läkemedel som HyQvia kan ibland leda till allvarliga, men sällsynta, allergiska reaktioner. Du kan uppleva ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock. Läkarna är medvetna om dessa eventuella biverkningar och övervakar dig under och efter de inledande infusionerna.

Typiska tecken eller symtom inkluderar: berusningskänsla, yrsel, svimningskänsla, hudutslag och klåda, svullnad i munnen eller i halsen, svårighet att andas, väsande andning, onormal hjärtrytm, bröstsmärtor, blå läppar, fingrar eller tår, suddig syn.

- Om du märker något av dessa tecken under infusionen ska du omedelbart tala med läkare eller sjuksköterska.
- När du använder HyQvia hemma måste du utföra infusionen i närvaro av en tillsynsperson som är utsedd för ändamålet. Tillsynspersonen hjälper dig att upptäcka allergiska reaktioner, avbryta infusionen och skaffa hjälp om det behövs.
- Se även avsnitt 2 i denna bipacksedel om risken för allergiska reaktioner och användning av HyQvia i hemmet.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma vid fler än 1 av 10 infusioner):

Smärta på infusionsstället, inklusive lindrigt till måttligt obehag och ömhet. Reaktionerna försvinner i regel inom några dagar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma vid upp till 1 av 10 infusioner):

Reaktioner vid infusionsstället: Dessa inkluderar rodnad, svullnad, klåda, förhårdnad och utslag på infusionsstället. Reaktionerna försvinner i regel inom några dagar. Huvudvärk, trötthet, illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, muskel- eller ledsmärta, bröstsmärta, feber, svaghetskänsla eller sjukdomskänsla.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma vid upp till 1 av 100 infusioner):

Frossa, migrän, förhöjt blodtryck, yrsel, utspänd buk, hudutslag/allergiskt utslag/rodnad, klåda, smärta i bröstet, armarna och/eller benen, svullna genitalier (ett resultat av att svullnaden sprider sig från infusionsstället), svullna ben, fötter och vristar, positivt blodprov för antikroppar.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Överkänslighet, influensaliknande sjukdom och läckage vid infusionsstället, hjärnhinneinflammation (aseptisk meningit).

Biverkningar som observerats med liknande läkemedel

Följande biverkningar har observerats vid infusion av läkemedel som humant normalt immunglobulin 10 % som ges under huden (subkutant). Även om dessa biverkningar hittills inte har observerats med HyQvia är det möjligt att någon som använder HyQvia kan få dem:

Stickningar, darrningar, stickande känsla i munnen, snabba hjärtslag, allergiska reaktioner, blodvallning eller blekhet, kalla händer eller fötter, andfåddhet, svullnad i ansiktet, onormala svettningar, muskelstelhet, blodprover som visar på förändrad leverfunktion (förhöjt ALAT).

Följande sällsynta biverkningar har observerats hos patienter som använder läkemedel som humant normalt immunglobulin 10 % som ges i en ven (intravenöst). Dessa biverkningar har inte observerats med HyQvia, men det finns en liten möjlighet att någon som använder HyQvia kan få dem:

Blodproppar i blodkärlen (tromboemboliska reaktioner) som leder till hjärtattack, stroke, blockering av de djupa venerna eller av de blodkärl som försörjer lungan (lungembolism), njursjukdom eller njursvikt, destruktion av röda blodkroppar (hemolys).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur HyQvia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Får ej skakas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om lösningarna är grumliga eller innehåller partiklar eller fällningar.

Oanvänd lösning i öppnade injektionsflaskor ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

HyQvia är en enhet med två injektionsflaskor som innehåller:

- en lösning med rekombinant humant hyaluronidas (steg 1 i HyQvia/infundera denna först) och
- en lösning med humant normalt immunglobulin 10 % (steg 2 i HyQvia/infundera denna sist).

Innehållet i respektive injektionsflaska beskrivs nedan:

1. Rekombinant humant hyaluronidas

Denna injektionsflaska innehåller rekombinant humant hyaluronidas.

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumfosfat, humant albumin, etylendiamintetraättiksyra (EDTA), dinatrium, kalciumklorid och vatten för injektionsvätskor (se även avsnitt 2, ”**HyQvia innehåller natrium**”).

2. Humant normalt immunglobulin 10 %

En ml av lösningen i denna injektionsflaska innehåller 100 mg humant normalt immunglobulin av vilket minst 98 % är immunglobulin G (IgG).

Den aktiva substansen i HyQvia är humant normalt immunglobulin. Läkemedlet innehåller spårämngder av immunglobulin A (IgA) (inte mer än 140 mikrogram/ml, 37 mikrogram i genomsnitt).

Övriga innehållsämnen i denna injektionsflaska är glycin och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

HyQvia levereras som en förpackning som innehåller:

- en glasinjektionsflaska med rekombinant humant hyaluronidas, och
- en glasinjektionsflaska med humant normalt immunglobulin 10 %.

Rekombinant humant hyaluronidas är en klar och färglös lösning.

Humant normalt immunglobulin 10 % är en klar och färglös eller svagt gul lösning.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Rekombinant humant hyaluronidas	Humant normalt immunglobulin 10 %	
Volym (ml)	Protein (gram)	Volym (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.