

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HyQvia 100 mg/ml subkutaanne infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

HyQvia on kahest viaalist koosnev komplekt, mis sisaldab üht viaali inimese normaalimmunoglobuliini (10% immuunglobuliini või 10% IG-d) ja üht viaali rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20).

Inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg)*

Üks ml sisaldab järgmist:

Inimese normaalimmunoglobuliin	100 mg
(millest vähemalt 98% on IgG)	

Üks 25 ml viaal sisaldab 2,5 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 50 ml viaal sisaldab 5 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 100 ml viaal sisaldab 10 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 200 ml viaal sisaldab 20 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 300 ml viaal sisaldab 30 g inimese normaalimmunoglobuliini.

IgG-alamklasside jaotus (ligikaudsed väärtused):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9\%$

$\text{IgG}_2 \geq 26,6\%$

$\text{IgG}_3 \geq 3,4\%$

$\text{IgG}_4 \geq 1,7\%$

IgA maksimaalne sisaldus on 140 mikrogrammi/ml.

*Toodetud inimdoonorite plasmast.

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Üks ml sisaldab järgmist:

Rekombinantne inimese hüaluronidaas	160 ühikut
-------------------------------------	------------

Üks 1,25 ml viaal sisaldab 200 ühikut rekombinantset inimese hüaluronidaasi.

Üks 2,5 ml viaal sisaldab 400 ühikut rekombinantset inimese hüaluronidaasi.

Üks 5 ml viaal sisaldab 800 ühikut rekombinantset inimese hüaluronidaasi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 1600 ühikut rekombinantset inimese hüaluronidaasi.

Üks 15 ml viaal sisaldab 2400 ühikut rekombinantset inimese hüaluronidaasi.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

- Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

rHuPH20 on 447 aminohappest koosnev puhastatud glükoproteiin, mis on toodetud Hiina hamstri munasarja rakkudel (CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

- Naatrium (naatriumkloriidina ja naatriumfosfaadina)

Rekombinantse inimese hüaluronidaasi kogu naatriumisaldus on 4,03 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

10% IG on selge või poolläbipaistev ja värvitu või kahvatukollane lahus. Lahuse pH väärtus on 4,6...5,1 ja osmolaalsuse väärtus 240...300 mOsmol/kg.

rHuPH20 on selge ja värvitu lahus. Lahuse pH väärtus on 6,5...8,0 ja osmolaalsuse väärtus 290...350 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0...18-aastased):

- primaarse immuunpuudulikkuse (PID) sündroomid antikehade moodustumise häirega (vt lõik 4.4);
- sekundaarne immuunpuudulikkus (SID) patsientidel, kellel esinevad rasked või korduvad infektsioonid, antimikroobne ravi on ebaefektiivne ja kellel on kas tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus (*proven specific antibody failure*, PSAF)* või seerumi IgG < 4 g/l.

*PSAF = IgG antikehade tiiter ei suurene pneumokoki antigeeni polüsahhariid- ja polüpeptiidvaktsiinide korral vähemalt kahekordseks.

Immuunmoduleeriv ravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0...18-aastased):

- säilitusravina kroonilise põletikulise demüeliniseeriva polüradikuloneuropaatiaga (CIDP) patsientidele pärast stabiliseerimist IVIg-ga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima immuunsüsteemi häirete ravis kogenud arst.

Ravimit tuleb manustada subkutaanselt (s.c.). Annus ja annustamisskeem olenevad näidustusest.

Annus tuleb kohaldada individuaalselt igale patsiendile, sõltuvalt farmakokineetilisest (PK) ja kliinilisest vastusest. Kehakaalul põhinev annus võib ala- või ülekaalulistel patsientidel vajada kohandamist. Järgnevad annustamisskeemid on mõeldud juhiseks.

Annustamine

Asendusravi PID korral

Patsiendid, keda ei ole varem immunoglobuliiniga ravitud

IgG madalaima taseme ehk 6 g/l saavutamiseks vajalik annus on ligikaudu 0,4...0,8 g/kg kehakaalu kohta kuus. Püsikonsentratsiooni säilitamiseks vajalik annustamisintervall jääb vahemikku 2...4 nädalat.

IgG madalaimaid tasemeid tuleb mõõta ja hinnata seoses infektsioonide esinemisega. Infektsioonide esinemismäära vähendamiseks tuleb võib-olla annust suurendada ja püüda saavutada IgG suuremat madalaimat väärtust (> 6 g/l).

Ravi alustades on soovitatav esimeste infusioonide manustamisintervalle järk-järgult pikendada 1-nädalaselt annustamiselt kuni 3- või 4-nädalase annustamiseni. 10% IG kumulatiivne

igakuine annus tuleks jagada 1-nädalasteks, 2-nädalasteks jne annusteks vastavalt plaanitud HyQvia manustamisintervallidele.

Patsiendid, keda on varem ravitud intravenoosselt manustatud immunoglobuliiniga (IVIg)

Neile patsientidele, keda hakatakse HyQvia'ga ravima kohe pärast IVIg manustamist või kelle puhul saab lähtuda eelnevast IVIg annusest, tuleb ravimpreparaati manustada samas annuses ja sama sagedusega nagu eelneva IVIg-ravi korral. Kui patsiendid järgisid varem 3-nädalast annustamisskeemi, saab intervalli 4 nädalani suurendada, manustades samaväärseid nädalasi annuseid.

Patsiendid, keda on varem ravitud subkutaanselt manustatud immunoglobuliiniga (SCIg)

Ravimi algannus on sama mis eelneva SCIg-ravi puhul, kuid seda võib kohandada 3- või 4-nädalasele intervallile. Esimene infusioon tuleb teha nädal pärast viimast immunoglobuliiniravi.

Asendusravi SID korral

Soovitav annus on 0,2...0,4 g/kg iga 3...4 nädala järel.

IgG madalaimaid kontsentratsioone tuleb mõõta ja hinnata seoses infektsioonide esinemissagedusega. Vajadusel tuleb infektsioonide vastu optimaalse kaitse saavutamiseks annust kohandada, püsiva infektsiooniga patsientidel võib olla vajalik annust suurendada; kui patsient püsib infektsioonivaba, võib kaaluda annuse vähendamist.

Immuunmoduleeriv ravi CIDP puhul

Enne ravi alustamist tuleb arvutada iganädalane ekvivalentannus, jagades plaanitud annuse plaanitud annuseintervalliga nädalates. HyQvia annustamise tüüpiline intervall on 3...4 nädalat. Soovitav subkutaanne annus kuu lõikes on 0,3...2,4 g kehakaalu kg kohta, manustatuna 1 või 2 seansina üle 1 või 2 päeva.

Annuse kohandamisel tuleb esmajoonel arvesse võtta patsiendi ravivastust. Annust tuleb kohandada, kui see on vajalik soovitud ravivastuse saamiseks. Patsiendi seisundi halvenemisel võib annust suurendada soovitatava maksimaalse igakuise annuseni 2,4 g/kg. Kui patsient on kliiniliselt stabiilne, võib vajalik olla annuse korrapärane vähendamine, et näha, kas patsient vajab endiselt IG-ravi.

Ravimiannuse suurendamisskeemina soovitatakse kasutada annuse järk-järgulist suurendamist (annuse järk-järguline suurendamise meetod) kuni täisannuse saavutamiseni, et veenduda patsiendi ravitaluvuses. Suurendamisperioodi kestel tuleb esimese ja teise infusiooni puhul järgida arvutatud HyQvia annust ja soovitud annuseintervalle. Sõltuvalt raviarsti otsusest võib 2 esimest infusiooni hästi taluvatele patsientidele manustada järgmisi infusioone, suurendades annuseid ja annuseintervalle järk-järgult ning võttes arvesse mahtu ja infusiooni koguaega. Kaaluda võib kiirendatud annuse suurendamist, kui patsient talub subkutaansete süstete koguseid ja 2 esimest infusiooni. Annuseid 0,4 g/kg või sellest madalamaid annuseid võib manustada ilma annuse suurendamiseta, kui patsiendi taluvus on aktsepteeritav.

Patsiendid peavad saama stabiilseid IVIg annuseid*. Enne ravi alustamist selle ravimiga tuleb arvutada iganädalane ekvivalentannus. Selleks jagada viimane IVIg annus IVIg annuseintervalliga nädalates. Esialgne annus ja annustamissagedus on sama, kui oli patsiendi eelmine IVIg-ravi. Tüüpiline annustamisintervall HyQvia puhul on 4 nädalat. Patsientidel, kelle IVIg annustamine oli harvem (rohkem kui 4 nädalat), saab annustamisintervalli konverteerida 4 nädalale, säilitades sama igakuise IgG ekvivalentannuse.

Nagu allolevas tabelis näidatud, tuleb arvutatud ühenädalane annus (1. infusioon) manustada 2 nädalat pärast viimast IVIg infusiooni. Üks nädal pärast esimest annust tuleb manustada teine iganädalane ekvivalentannus (2. infusioon). Annuse suurendamise periood võib võtta kuni 9 nädalat (tabel 1), sõltudes annustamisintervallist ja taluvusest.

** (Variatsioonid annustamisintervallides kuni ± 7 päeva või igakuise ekvivalentannuse kogust kuni $\pm 20\%$ patsientide IgG infusioonide vahel peetakse stabiilseks annuseks.)*

Tabel 1. Soovitatud IVIg-lt HyQvia'le ülemineku infusiooniannuste suurendamisskeem

Nädal*	Infusiooni kord	Annuse intervall	Näide: 100 g iga 4 nädala kohta
1	Infusiooni ei toimu		
2	1. infusioon	1-nädalane annus	25 g
3	2. infusioon	1-nädalane annus	25 g
4	3. infusioon	2-nädalane annus	50 g
5	Infusiooni ei toimu		
6	4. infusioon	3-nädalane annus	75 g
7	Infusiooni ei toimu		
8	Infusiooni ei toimu		
9	5. infusioon	4-nädalane annus	100 g (täisannus saavutatud)

** 1. infusioon algab 2 nädalat pärast viimast IVIg annust.*

Infusioonipäeval ei tohi maksimaalne infusioonimaht ≥ 40 kg kaaluvatel patsientidel ületada 1200 ml või < 40 kg kaaluvatel patsientidel ületada 600 ml. Oletame, et maksimaalne päevaannuse limiit on ületatud või patsient ei talu infusioonimahtu. Sel juhul võib annuse manustada mitme päeva jooksul jagatud annustena 48...72-tunniste vahedega, et võimaldada infusioonikohas (infusioonikohtades) vedeliku imendumist. Annuse võib manustada kuni 3 infusioonikohas maksimaalselt 600 ml infusioonikoha kohta (või vastavalt taluvusele). Kolme koha kasutamisel on maksimaalne kogus 400 ml koha kohta.

Lapsed

Asendusravi

Annustamisskeem lastele ja noorukitele (0...18-aastased) on sama nagu täiskasvanutel. Annus põhineb kehakaalul ja annust kohandatakse kliinilise tulemuse järgi. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Immuunmoduleeriv ravi

Annustamisskeem lastele ja noorukitele (0...18-aastased) on sama nagu täiskasvanutel. Annus põhineb arvutatud iganädalasel ekvivalentannusel ja annust kohandatakse kliinilise tulemuse järgi. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Ravim on ainult subkutaanseks kasutamiseks, mitte manustada seda intravenoosselt.

Iga 10% IG viaaliga on kaasas vastav kogus rHuPH20 (vt lõik 6.5). Kogu rHuPH20 viaali sisu tuleb manustada ka juhul, kui kogu 10% IG viaali sisu ei manustata.

2 komponenti tuleb manustada järjest sama subkutaanse nõela kaudu, alustades rHuPH20-st ja jätkates 10% IG-ga.

Näide. Patsiendile on määratud 110 grammi (g) HyQvia ravimit: selleks vajatakse HyQvia 10% IG komponendi 110 g / 1100 ml koguannusest kolme 30-grammist viaali ja üht (1) 20-grammist viaali. rHuPH20 kogus on $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Kui HyQvia annus on suurem kui 120 g, võib seda manustada mitme päeva jooksul jagatud annustena 48...72-tunniste vahedega, et võimaldada vedelikul infusioonikohast (infusioonikohtadest) imenduda.

Immunoglobuliini, sh HyQvia, subkutaansel manustamisel võib tekkida infusioonikohas leke. Kaaluda pikemate (12 mm või 14 mm) nõelte ja/või rohkem kui ühe infusioonikoha kasutamist. Nõela suuruse muutmise peab üle vaatama raviarst.

Kodune ravi

Juhul kui HyQvia subkutaanset infusiooni kasutatakse kodus, peab ravi alustama ja jälgima arst, kes oskab kodus ravitavaid patsiente juhendada. Patsiendile või hooldajale õpetatakse infusioonitehnikaid, infusioonipumba või süstlajuhi kasutamist, ravipäeviku täitmist, võimalike raskete kõrvaltoimete äratundmist ja meetmete rakendamist nende ilmnemisel.

HyQvia't võib manustada kogu raviannuses kuni 3 infusioonikohas kuni iga 4 nädala tagant. Reguleerige sagedust ja infusioonikohtade arvu, arvestades mahtu, infusiooni koguaega ja taluvust, nii et patsient saab iga nädal sama ekvivalentse annuse. Kui annuse manustamine jääb vahele, manustage see esimesel võimalusel ja seejärel jätkake plaanitud raviplaani.

Infusioon seadme abil

10% IG komponenti tuleb infundeerida pumbaga. rHuPH20 võib käsitsi manustada või infundeerida pumbaga. Patsientidele infundeerimise võimaldamiseks voolukiirusega 300 ml/h/infusiooni kohta võib osutuda vajalikuks kasutada 24 G nõela. Kui aga aeglasemad voolukiirused on vastuvõetavad, võib kasutada väiksema diameetriga nõelu. rHuPH20 1,25 ml viaali puhul kasutage viaali sisu tõmbamiseks 18...22 G nõela, et hoida ära korgi läbisurumist, kõigi teiste viaali suuruste puhul võib viaali sisu väljatõmbamiseks kasutada nõela või nõelavaba seadet.

Infusioonikoht

Ravimpreparaadi soovitatava(te)ks infusioonikohaks (infusioonikohtadeks) on kõhu kesk- või ülaosa ja reied. Kui valida 2 infusioonikohta, peavad need asuma keha vastaskülgedel. Kolme infusioonikoha kasutamisel peab nende vahemaa olema vähemalt 10 cm. Vältida vähese nahaaluse koega luude eendumisega või armilisi piirkondi. Preparaati ei tohi infundeerida infektsiooni või ägeda põletikuga piirkonda ega selle ümbrusse, kuna lokaalne infektsioon võib levida. Vältida naba ümbrust vähemalt 5 cm raadiuses.

Infusioonikiirus

rHuPH20 on soovitatav manustada püsiva kiirusega ja 10% IG manustamiskiirust ei tohiks suurenda üle soovitatud taseme, eriti juhul, kui patsient on alles alustanud HyQvia ravi.

Kõigepealt infundeeritakse rHuPH20 lahuse koguanus kiirusega 1...2 ml minutis (või 60...120 ml/h) infusioonikoha kohta või selle järgi, kui hästi patsient seda talub. 10 minuti jooksul pärast rHuPH20 infusiooni lõppu alustada infusiooni 10% IG koguanusest koha kohta sama subkutaanse nõela kaudu.

On soovitatav kasutada järgmisi 10% IG infusioonikiirusi infusioonikoha kohta.

Tabel 2. IG 10% soovitatavad infusioonikiirused infusioonikoha kohta

	Patsiendid < 40 kg		Patsiendid ≥ 40 kg	
Intervall/minutid	Esimesed 2 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)	Järgmised 2...3 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)	Esimesed 2 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)	Järgmised 2...3 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)
10 minutit	5	10	10	10
10 minutit	10	20	30	30
10 minutit	20	40	60	120
10 minutit	40	80	120	240
Infusiooni jääk	80	160	240	300

Kui patsient talub koguannuse ja maksimaalse kiirusega esialgseid infusioone infusioonikohas, võivad arst ja patsient kaaluda järgmiste infusioonide kiiruse tõstmist.

Ravimpreparaadi käitlemise ja ettevalmistamise juhiseid enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

HyQvia't ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Ülitundlikkus toimeaine (IgG) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus inimese immunoglobuliinide suhtes, eriti väga haruldaste IgA antikehadega IgA puudulikkuse juhtude korral.

Teadaolev süsteemne ülitundlikkus hüaluronidaasi või rHuPH20 suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui HyQviat manustatakse kogemata veresoonde, võib patsiendil tekkida šokk.

Tuleks järgida lõigus 4.2 toodud soovitatavat infusioonikiirust. Patsiente tuleb kogu infusiooni vältel hoolikalt jälgida, seda eriti raviga alustavate patsientide puhul.

Teatud kõrvaltoimed võivad esineda sagedamini patsientidel, kellele manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esimest korda, või harvadel juhtudel, kui inimese normaalimmunoglobuliini preparaati on vahetatud või kui ravimit infundeeriti viimati kaua aega tagasi.

Võimalikke tüsistusi saab sageli vältida, veendudes järgmises:

- Preparaati tuleb esimesel korral infundeerida aeglaselt (vt lõik 4.2).
- Patsiente jälgitakse kogu infusiooni vältel hoolikalt kõikide sümptomite suhtes. Patsiendid, kellele ei ole varem inimese normaalimmunoglobuliini manustatud, keda on varem mõne muu preparaadiga ravitud või kelle eelmisest infusioonist on kaua aega möödunud, peavad esimese infusiooni ajal ja üks tund pärast esimest infusiooni olema hoolika jälgimise all, et tuvastada võimalikud kõrvaltoimed.

Kõiki teisi patsiente tuleb pärast manustamist vähemalt 20 minutit jälgida.

Koduse ravi puhul peab olema lähedal mõni vastutav isik, kes aitab kõrvaltoimeid ravida või tõsise kõrvaltoime korral abi kutsuda. Patsiendid, kes end ise kodus ravivad, ja/või nende hooldajad peavad saama väljaõppe, et nad suudaksid tuvastada ülitundlikkusreaktsioonide varajasi nähte.

Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb manustamise kiirust vähendada või infusioon katkestada. Vajaminev ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja tõsidusest. Šoki korral tuleb infusioon kohe katkestada ja patsienti šoki suhtes ravida.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naha kroonilisi muutusi. Patsientidele tuleb meelde tuletada, et nad teataksid mis tahes kroonilisest põletikust, sõlmedest või üle paari päeva kestvast põletikust infusioonikohal.

Ülitundlikkus 10% IG suhtes

Tõelised ülitundlikkusreaktsioonid esinevad harva. Need võivad tekkida IgA vastaste antikehadega patsientidel, kelle ravimisel tuleb olla eriti ettevaatlik. IgA vastaste antikehadega patsiente, kellel on ravi subkutaansete SCIg preparaatidega ainus võimalus, tuleb ravida HyQvia'ga ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Harva võib inimese normaalimmunoglobuliin esile kutsuda vererõhu langust koos anafülaktilise reaktsiooniga isegi neil patsientidel, kes talusid varem inimese normaalimmunoglobuliiniravi.

- Kui patsiendil on suur oht allergiliste reaktsioonide tekkeks, tuleb ravimpreparaati manustada üksnes juhul, kui eluohtlike reaktsioonide puhuks on olemas toetava ravi võimalused.
- Patsienti tuleb teavitada anafülaksia/ülitundlikkuse varajastest sümptomitest (lööve, sügelus, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rinnus, hingeldus ja vererõhu langus).
- Olenevalt ülitundlikkusega seotud reaktsiooni tõsidusest ja meditsiinilisest praktikast võib eelravi aidata seda tüüpi reaktsiooni vältida.
- Kui on teada, et patsiendil tekib inimese normaalimmunoglobuliini suhtes anafülaktiline või tõsine ülitundlikkusreaktsioon, tuleb see patsiendi andmetesse kirja panna.

Ülitundlikkus rHuPH20 suhtes

Kui rHuPH20 manustamise järel tekib allergilise või anafülaktilise reaktsioonide kahtlus, tuleb infusioon kohe katkestada ja vajadusel patsienti standardisel viisil ravida.

rHuPH20 immunogeensus

HyQvia't kliinilistes uuringutes saavatel patsientidel on teatatud mitteneutraliseerivate antikehade ja neutraliseerivate antikehade teket rHuPH20 komponendi suhtes. Niisugustel antikehadel võib tekkida ristreaktsioon endogeense hüaluronidaasiga, mida on teadaolevalt leitud täiskasvanud meeste munandites, munandimanuses ja spermas. Ei ole teada, kas need antikehad on inimestel kliinilise tähtsusega (vt lõik 4.8).

Trombemboolia

Immunoglobuliinide kasutamisega on seostatud arteriaalseid ja venoosseid trombemboolia juhte, sh müokardi infarkti, insulti, süvaveeni tromboosi ja kopsuembooliat. Enne immunoglobuliinide kasutamist peavad patsiendid tarbima piisavalt vedelikku. Ettevaatlik tuleb olla trombemboolia olemasolevate riskiteguritega patsientide puhul (nt patsiendid, kes on kõrges vanuses, kellel on kõrge vererõhk, diabeet ja varasemad vaskulaarsed haigused või tromboosid, patsiendid, kellel on omandatud või päritud trombofiilia, kes ei saa pikka aega liikuda, kellel on tõsine hüpovoleemia või vere viskoossust suurendavad haigused). Hüperviskoossuse riskiga patsientide puhul tuleb jälgida tromboosi sümptomeid ja hinnata vere viskoossust. Tromboos võib esineda ka teadaolevate riskiteguriteta.

Patsiente tuleb teavitada trombemboolia esmastest sümptomitest, sealhulgas õhupuudus, jäsme valu ja turse, fokaalne neuroloogiline puudulikkus ja valu rinnus, ning neil tuleb soovitada sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduda.

Hemolüütiline aneemia

Immunoglobuliinipreparaadid sisaldavad veregrupi (nt A, B, D) antikehi, mis võivad toimida hemolüsiinidena. Need antikehad moodustavad sidemeid punaste vereliblede (RBC) epitoopidega, mida võidakse tuvastada positiivse otsese globuliinivastase testina [DTA, (Coombsi test)] ja harvadel juhtudel võivad need põhjustada hemolüüsi. Patsiente, kellele manustatakse immunoglobuliinipreparaate, tuleb hemolüüsi kliiniliste nähtude ja sümptomite ilmnemise suhtes jälgida.

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

On teatatud IVIg- ja SCIG-raviga seotud aseptilise meningiidi sündroomi esinemisest; sümptomid ilmnevad tavaliselt mitu tundi kuni 2 päeva pärast immunoglobuliiniravi. Patsiente tuleb teavitada esimestest sümptomitest, mis hõlmavad tugevat peavalu, kaelajäikust, uimasust, palavikku, valgustundlikkust, iiveldust ja oksendamist. Immunoglobuliiniravi katkestamise järgselt võib AMS mitme päeva jooksul tüsistusteta taanduda. Liikvori uuringud näitavad sageli pleotsütoosi olemasolu kuni mitu tuhat rakku mm³ kohta, peamiselt granulotsüüdid, ja valgusisalduse tõusu kuni mitmesaja mg/dl.

AMS võib sagedamini esineda seoses IVIg suure annuse (2 g/kg) kasutamisega. Turuletulekujärgsetes andmetes ei uuritud AMS-i selget korrelatsiooni suuremate annustega. AMS-i esinemissagedus oli suurem naistel.

Mõju seroloogilistele testidele

Pärast immunoglobuliinide infundeerimist võib esineda mitmesuguste patsiendi veres leiduvate passiivsete antikehade transitoorset tõusu ja see võib põhjustada seroloogiliste testide valepositiivseid tulemusi.

Passiivne antikehade ülekanne erütrotsüütide pinnaantigeenidele (näiteks A, B või D) võib mõnede punavereliblede antikehade seroloogilistele testidele, näiteks direktselale antiglobuliintestile (DAT, otsene Coombsi test) mõju avaldada.

Immunoglobuliini preparaatide infusioonid võivad kaasa tuua valepositiivsed tulemusi analüüsides, mis olenevad seeninfektsioonide diagnoosimisel beeta-D-glukaanide tuvastamisest. See võib püsida ravimi infusioonile järgnevate nädalate jooksul.

Ülekantavad ained

Inimese normaalimmunoglobuliin ja inimese seerumi albumiin (rHuPH20 stabilisaator) on valmistatud inimplasmast. Standardmeetmed inimese verest või plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisel tekkida võivate infektsioonide vältimiseks on doonorite valik, individuaalse doonorvere ja plasma puuli skriining spetsiaalsete infektsioonimarkerite suhtes ja viiruste inaktivatsiooni/eemaldamist võimaldavad tootmisvõtted. Vaatamata nimetatud meetmetele ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada nakkusetekitajate ülekande võimalust. See kehtib ka ükskõik milliste tundmatute või arenevate viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Kasutatavad meetmed on tõhusad “kestaga viiruste”, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV), ning “kestata viiruste” A-hepatiidi viirus (HAV) ja parvoviirus B19 korral.

Kliinilised kogemused näitavad, et A-hepatiidi ja parvoviirus B19 ülekannet ei ole immunoglobuliinide kasutamisel esinenud, ning samuti oletatakse, et viiruste ohutuses annab olulise panuse antikehade sisaldus preparaadis.

Naatriumisaldus

10% IG komponent on põhimõtteliselt „naatriumivaba“. rHuPH20 sisaldab (mg) naatriumi viaali kohta:

1,25 ml sisaldab 5,0 mg naatriumi.
2,5 ml sisaldab 10,1 mg naatriumi.
5 ml sisaldab 20,2 mg naatriumi.
10 ml sisaldab 40,3 mg naatriumi.
15 ml sisaldab 60,5 mg naatriumi.

See on võrdne 0,25...3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanute kui ka laste puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Viiruste nõrgestatud elusvaktsiinid

Immunoglobuliini manustamine võib viiruste nõrgestatud elusvaktsiinide (nt leetrid, punetised, mumps ja tuulerõuged) tõhusust vähemalt 6 nädalaks kuni 3 kuuks vähendada. Pärast selle ravimipreparaadi manustamist tuleb 3 kuud oodata, enne kui patsienti võib viiruste nõrgestatud elusvaktsiinidega vaksineerida. Leetrite vaktsiini tõhususe langus võib kesta kuni 1 aasta. Seega tuleb leetrite vastu vaksineeritavatel patsientidel antikehade olemasolekut kontrollida.

Lapsed

Loetletud koostoimed kehtivad nii täiskasvanute kui ka laste puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimipreparaadi kasutamise ohutuse kohta rasedatel inimestel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid tehtud ja seetõttu tuleb selle andmisel rasedatele ja imetavatele naistele olla ettevaatlik.

Üheksa naist, keda on kunagi ravitud HyQvia'ga, kaasati prospektiivsesse kontrollita avatud mitmekeskuselisse müügiloa saamise järgsesse rasedusregistri uuringusse (uuring 161301). 8-st teadaolevate tagajärgedega rasedusest 8 olid elussünnid normaalse APGARI skooriga. Kindlaid sünnitusvalude või sünnituse komplikatsioone ei esinenud. Selle ravimiga seotud kõrvaltoimetest ei teatatud. Nelja (4) ema testiti rHuPH20-vastaste siduvate või neutraliseerivate antikehade suhtes ja antikehasid ei tuvastatud.

On leitud, et immunoglobuliini preparaadid võivad läbida platsentat, eriti kolmandal trimestril. Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab, et kahjulikku mõju rasedusele või lootele ja vastsündinule ei ole oodata.

Hiirtel ja küülikutel on läbi viidud arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringud rHuPH20-ga. Anti-rHuPH20 antikehadega ei seostatud kahjulikke mõjusid tiinusele ja loote arengule. Nendes uuringutes manustati rHuPH20 vastaseid emapoolseid antikehasid järglasele emakasse. Ravimi

rHuPH20 vastaste antikehade komponendi mõju inimese embrüole ega inimloote arengule ei ole teada (vt lõik 5.3).

Imetamine

Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima ja võivad aidata kaitsta vastsündinut patogeenide eest, mis sisenevad organismi limaskestast kaudu. Rasedusregistri uuringus (uuring 161301) toideti rinnaga ühte imikut. Ühtegi teatatud kõrvaltoimetest ei seostatud eelneva või kestva HyQvia raviga.

Fertiilsus

Praegu puuduvad kliinilised ohutusandmed ravimi mõju kohta fertiilsusele.

Immunoglobuliinide kasutamise kliiniline kogemus ei näita 10% IG ohtlikke toimeid fertiilsusele.

Loomkatsetes ei ole ilmnenud rHuPH20 otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsuse potentsiaalile annuste juures, mida kasutatakse 10% IG manustamise hõlbustamiseks (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõni ravimiga seotud kõrvaltoime, nt pearinglus (vt lõik 4.8), võib halvendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel tekivad ravi ajal kõrvaltoimed, peavad enne autojuhtimist või masinate käsitlemist ootama, kuni need on kadunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

10% IG

Mõnikord võivad esineda sellised kõrvaltoimed nagu külmavärinad, peavalu, pearinglus, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, aralgia, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu.

Harva võivad inimese normaalimmunoglobuliinid põhjustada vererõhu järsku langust ja erandlikel juhtudel anafülaktilist šokki isegi juhul, kui varasemal manustamisel patsiendil ülitundlikkusreaktsiooni ei tekkinud.

Infusioonikoha reaktsioone, nagu turse, hellus, punetus, induratsioon, kuumatunne infusioonikohas, sügelus, verevalumid ja lööve võivad esineda sageli.

Inimese normaalimmunoglobuliini manustamisel on täheldatud mööduvat aseptilist meningiiti, mööduvaid hemolüütilisi reaktsioone, seerumi kreatiniinisalduse suurenemist ja/või ägedat neerupuudulikkust (vt lõik 4.4).

IVIg ja SCIg preparaatide manustamisel on harva täheldatud trombemboolseid reaktsioone, nagu müokardi infarkt, insult, kopsuemboolia ja süvaveeni tromboos.

Ülekantavate ainetega seotud ohutust vt lõik 4.4.

rHuPH20

Turuletulekujärgselt on kõige sagedamini teatatud rHuPH20 kasutamisel sarnaste lahustena, mida manustati subkutaanselt manustatavate vedelike või ravimpreparaatide dispersiooniks ja imendumiseks naha alla, kergetest infusioonikoha reaktsioonidest, nagu erüteem ja valu. Seoses suure vedelikukoguse subkutaanse manustamisega on kõige sagedamini teatatud ödeemi tekkest.

rHuPH20 vastased antikehad

Olulises PID uuringus osalenud 83-st inimesest 13-l tekkisid kliinilise uuringu ajal vähemalt üks kord antikehad, mis suutsid seonduda rHuPH20-ga. Need antikehad ei suutnud rHuPH20 neutraliseerida. Kõrvaltoimete ja antikehade anti-rHuPH20 esinemise vahelist seost ei tuvastatud. Patsientidel, kel tekkisid rHuPH20 vastased antikehad, ei esinenud sagedasemaid ega tõsisemaid kõrvaltoimeid.

CIDP uuringutes, mis hõlmasid 289 patsiendiaasta pikkust järelkontrolli, tekkisid 16-l patsiendil 132-st, kellele manustati rHuPH20, vähemalt üks kord rHuPH20-ga seonduvad antikehad. Kahel patsiendil tekkisid neutraliseerivad rHuPH20-vastased antikehad. Seonduvate ega neutraliseerivate antikehade positiivsuse ilmnemisel ei leitud probleeme efektiivsuse ega ohutusega.

Kõrvaltoimete tabel

HyQvia ohutust hinnati 228 patsiendil, kes said kokku 7287 infusiooni 6 kliinilises uuringus. Need hõlmasid 4 kliinilist uuringut (160602, 160603, 160902 ja 161101), mis tehti 124 patsiendiga, kellel oli PID ja kes said 3202 infusiooni, ning 2 kliinilist uuringut (161403 Epoch 1 ja 161505), mis tehti 104 patsiendiga, kellel oli CIDP ja kes said 4085 HyQvia infusiooni.

Järgmine tabel on esitatud MedDRA (27.1) organsüsteemi klasside (organklass ja eelistermin) andmebaasi alusel.

Esinemissagedusi hinnati järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus infusiooni kohta HyQvia'ga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 ja 161505) ja turustamisjärgse järelevalve käigus, teatamissagedus patsiendi või infusiooni kohta.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus patsiendi kohta N = 228	Esinemissagedus infusiooni kohta N = 7287
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aseptiline meningiit*	Teadmata	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus*	Teadmata	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage	Sage
	Pearinglus	Sage	Aeg-ajalt
	Migreen	Sage	Aeg-ajalt
	Paresteesia	Sage	Aeg-ajalt
	Põletustunne	Sage	Aeg-ajalt
	Treemor	Sage	Harv
	Tserebrovaskulaarne juhtum ja isheemiline insult	Aeg-ajalt	Harv
Südame häired	Siinustahhükardia ja tahhükardia	Sage	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ja tõusnud vererõhk	Väga sage	Aeg-ajalt
	Hüpotensioon	Sage	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage	Harv

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus patsiendi kohta N = 228	Esinemissagedus infusiooni kohta N = 7287
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja kõhu hellus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kõhupuhitus	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskohe kahjustused	Erüteem	Sage	Aeg-ajalt
	Sügelus	Sage	Aeg-ajalt
	Lööve, erütematoosne lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne ja papulaarne lööve	Sage	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Sage	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Sage	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Sage	Aeg-ajalt
	Artralgia	Väga sage	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne ja valu jäsemetes	Sage	Aeg-ajalt
	Seljavalu	Sage	Aeg-ajalt
	Liigeste jäikus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Lihaste ja luustiku valu rindkeres	Sage	Aeg-ajalt
	Kubemevalu	Sage	Harv
Neerude ja kuseteede häired	Hemosideriin uriinis	Sage	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	• Lokaalsed reaktsioonid (kokku)	Väga sage	Väga sage
	- Ebamugavustunne infusioonikohal, valu infusioonikohal, valu süstekohal, punktsioonikoha valulikkus ja hellus	Väga sage	Sage
	- Infusioonikoha erüteem ja injektsioonikoha erüteem	Väga sage	Sage
	- Infusioonikoha turse, süstekoha turse, infusioonikoha paistetus, süstekoha paistetus ja paistetus (paikne)	Väga sage	Sage
	- Infusioonikoha sügelus, süstekoha sügelus, punktsioonikoha sügelus ja vulvovaginaalne sügelus	Väga sage	Sage
	- Infusiooniga seotud reaktsioon	Sage	Aeg-ajalt
	- Infusioonikoha verevalum, süstekoha verevalum, infusioonikoha hematoom, süstekoha hematoom, infusioonikoha hemorraagia ja veresoone punktsioonikoha verevalum	Sage	Aeg-ajalt
	- Infusioonikoha reaktsioon, süstekoha reaktsioon ja punktsioonikoha reaktsioon	Sage	Aeg-ajalt
	- Moodustis infusioonikohas, moodustis süstekohas ja sõlmeke infusioonikohas	Sage	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus patsiendi kohta N = 228	Esinemissagedus infusiooni kohta N = 7287
	- Infusioonikoha värvimuutus	Sage	Aeg-ajalt
	- Infusioonikoha lööve ja süstekoha lööve	Sage	Aeg-ajalt
	- Infusioonikoha induratsioon ja süstekoha induratsioon	Sage	Aeg-ajalt
	- Infusioonikoha soojenemine	Sage	Harv
	- Infusioonikoha paresteesia ja süstekoha paresteesia	Sage	Harv
	- Infusioonikoha põletik	Sage	Harv
	- Kuumatunne ja pürektsia	Väga sage	Sage
	- Leke infusioonikohast*	Teadmata	Teadmata
	Kuumatunne ja pürektsia	Väga sage	Sage
	Gripilaadne haigus*	Teadmata	Teadmata
	Asteenial, väsimus, letargia ja halb enesetunne	Väga sage	Sage
	Külmavärinad	Sage	Aeg-ajalt
	Ödeem, perifeerne ödeem ja turse (süsteemne)	Sage	Aeg-ajalt
	Paikne ödeem, perifeerne ödeem ja naha turse	Sage	Aeg-ajalt
	Gravitatsiooniline ödeem, suguelundite ödeem, munandikoti turse ja vulvovaginaalne turse	Sage	Harv
Uuringud	Positiivne otsene Coombsi test ja positiivne Coombsi test	Sage	Harv

* Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Olulistest kliinilistest uuringutes täheldatud sagedaimade lokaalsete reaktsioonide hulka kuulub infusioonikoha valu, infusioonikoha erüteem ja infusioonikoha ödeem. Enamik lokaalsetest reaktsioonidest olid kerged ja iselimeeruvad. PID-uuringutes olid 2 lokaalset reaktsiooni rasked (infusioonikoha valu ja infusioonikoha turse) ja CIDP-uuringutes oli 4 rasket juhtu (infusioonikoha ekstravasatsioon, infusioonikoha põletik, infusioonikoha sügelus ja infusioonikoha reaktsioon). PID-uuringutes täheldati 2 mööduvat suguelundite ödeemi juhtu (neist üks oli raske), mis tekkisid ravimpreparaadi kõhul asuvast infusioonikohast organismi levimise tulemusena. CIDP-uuringutes täheldati vaid üht kerget suguelundite ödeemi juhtu (peenise turse). Selliseid nahamuutusi, mis poleks kliinilise uuringu ajal möödunud, ei täheldatud.

Lapsed

PID

Olulises kliinilises uuringus 160603 oli 24-st kahel lapsel anti-rHuPH20 antikehade üldsisaldus 1 : 160 või üle selle. Ühelgi neist ei olnud neutraliseerivaid antikehi.

Prospektiivses 4. faasi mitmekeskeselises uuringus Euroopas hinnati 42 last (vanuses 2 kuni < 18 aastat), kes olid saanud eelnevalt immunoglobuliiniga ravi (uuring 161504). Uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud. Ükski uuritav ei olnud positiivne (tiiter ≥ 160) anti-rHuPH20 antikehade seondumise suhtes. Leiti, et HyQvia on PIDD-ga lastel (vanuses 2 kuni < 18 aastast) ohutu ja talutav.

Kliiniliste uuringute tulemused näitasid sarnaseid ohutusprofiile nii laste kui ka täiskasvanute puhul kõrvaltoimete olemuse, sageduse ja tõsiduse ning taandumise suhtes.

CIDP

HyQvia ohutust ja efektiivsust CIDP-ga lastel ja noorukitel (0...18 aastat) ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Eakad patsiendid

Primaarne immuunpuudulikkus

Müügiloa saamise järgsetesse ohutusuuringutesse (EU 161302, US 161406) kaasati vastavalt 15 ja 77 eakat patsienti. Üldiselt ei täheldatud olulisi ohutuslaseid erinevusi üle 65-aastaste ja 18...65-aastaste PID patsientide vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise tagajärjed ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid; inimese normaalimmunoglobuliinid, ekstravaskulaarseks kasutamiseks, ATC-kood: J06BA01.

Toimemehhanism

10% IG komponent on selles ravimpreparaadis toimeaine. rHuPH20 hõlbustab 10% IG dispersiooni ja imendumist.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab peamiselt immunoglobuliin G-d (IgG), mis koosneb paljude erinevate nakkustekitajate vastastest opsoniseerivatest ja neutraliseerivatest antikehadest. Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab tavalisel elanikkonnal leiduvaid IgG antikehi. Harilikult valmistatakse see vähemalt 1000 doonorilt kogutud plasmast. Selle IgG-alamklassid jaotuvad peaaegu proportsionaalselt inimesel esinevate plasma IgG-alamklassidega. Piisavad inimese normaalimmunoglobuliini annused võivad ebatavaliselt madalad IgG tasemed normaliseerida. Toimemehhanismi muude näidustuste korral peale asendusravi ei ole täielikult selgitatud, kuid sellel on immuunmoduleeriv toime.

Rekombinantne inimese hüaluronidaas on lahustuv rekombinantne vorm, mis hüaluronaani ajutiselt depolümeriseerides suurendab subkutaanse koe läbilaskvust. Hüaluronaan on polüsahhariid, mida leidub sidekoerakkudevahelises maatriksis. Seda depolümeriseerib loomulikult esinev ensüüm hüaluronidaas. Erinevalt interstitsiaalse maatriksi stabiilsetest komponentidest on hüaluronaanil väga kiire regeneratsioon poolväärtusajaga ligikaudu 0,5 päeva. HyQvia rHuPH20 toimib lokaalselt. Hüaluronidaasi toime on pöörduv ja subkutaanse koe läbilaskvus taastub 24...48 tunni jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

PID

HyQvia efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi uuringus (160603), mis tehti 83 patsiendiga, kellel oli tüsistunud suguteedepõletik (*pelvic inflammatory disease*, PID). Patsiente raviti 3- või 4-nädalaste intervallidega kokku 12 kuud (pärast lühikest tiitrimisperioodi). Annus põhines eelneval ravil intravenoosselt manustatud 10% IG-ga (320...1000 mg/kehakaalu kg 4 nädala kohta) ning annust kohandati individuaalselt veendumaks, et kogu uuringu vältel manustatakse piisaval tasemel IgG-d.

Uuringu tulemused näitasid, et tõestatud ägedate tõsiste bakteriaalsete infektsioonide määr aastas on HyQvia-ravi ajal 0,025 (ülemine 99% usalduspiir on 0,046). Infektsioonide kogumäär oli HyQvia manustamise ajal väiksem kui 10% IG 3-kuulise intravenoosse manustamise ajal: kõikide infektsioonide aastase määra punkti hinnang oli HyQvia puhul 2,97 (95% usaldusvahemik: 2,51...3,47) ja 10% IG intravenoossete infusioonide puhul 4,51 (95% usaldusvahemik: 3,50...5,69).

Peaaegu kõik uuringus osalejad saavutasid HyQvia'ga sama annustamisintervalli mis varasema intravenoosse manustamise puhulgi. Seitsekümmend kaheksa (78) uuringus osalejat 83-st (94%) jõudsid sama 3- või 4-nädalase annustamisintervallini, ühel patsiendil vähendati annustamisintervalli 4 nädalalt 3-le, ühel 4 nädalalt 2-le ja ühel 3 nädalalt 2-le (2 uuringus osalejat katkestasid uuringu tiitrimisperioodi ajal).

Infusioonikohtade mediaanarv ühe kuu kohta oli HyQvia puhul 1,09, mis on veidi väiksem kui selles uuringus kasutatud intravenoosselt manustatud 10% IG infusioonikohtade mediaanarv (1,34) ning märkimisväärselt väiksem kui infusioonikohtade mediaanarv subkutaanselt manustatud 10% IG uuringus (21,43).

Kuuskümmend kuus (66) patsienti osalesid III faasi olulise uuringu ka jätku-uuringus (160902) HyQvia pikaajalise ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse hindamiseks väikevaagna põletiku puhul. Väikevaagna põletikuga patsientide kombineeritud kokkupuude oli mõlemas uuringus 187,69 patsiendiaastat, millest pikim oli täiskasvanute puhul 3,8 aastat ja laste puhul 3,3 aastat.

Uuring 161302 (EU):

See müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring HyQvia pikaajalise ohutuse kohta HyQvia'ga ravitud patsientidel viidi läbi ligikaudu 6 aasta jooksul. Uuringusse kaasati kokku 111 täiskasvanud patsienti. Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 46,2 (standardhälve [SD] = 14,69) aastat ja 14,2% (n = 15) patsientidest olid 65-aastased või vanemad. Üle poole osalejatest olid naised (n = 60, 56,6%), kellest 56,7% olid rasedumisvõimelises eas. See uuring kinnitab HyQvia teadaolevat ohutusprofiili.

Uuring 161406 (US):

See müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring HyQvia pikaajalise ohutuse kohta viidi läbi ligikaudu 6 aasta jooksul. Uuringusse kaasati kokku 253 PID-ga täiskasvanut. Mediaanvanus oli 57,0 aastat, 30,4% (n = 77) olid 65-aastased või vanemad ja 79,1% (n = 200) olid naised, kellest 22,5% (n = 45) olid rasedumisvõimelises eas. See uuring kinnitab HyQvia teadaolevat ohutusprofiili.

CIDP

Uuring 161403 (ADVANCE-1):

Mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi uuringus hinnati 132 CIDP-ga täiskasvanud patsienti HyQvia säilitusravi relapside ennetamiseks efektiivsuse, ohutuse ja taluvuse suhtes, mis võimaldab kogu raviannuse isemanustamist iga 2...4 nädala järel. Skriiningu hetkel kaasati uuringusse ≥ 18 aasta vanused uuringualused (mehed või naised), kellel oli dokumenteeritud CIDP kindel diagnoos või selle kahtlus vastavalt Euroopa Neuroloogiaühingute / Perifeersete närvide ühingu (EFNS/PNS) 2010. aasta kriteeriumidele. Kõik kaasatud uuringualused olid varasemalt IgG ravile

reageerinud (neuroloogiliste sümptomite ja defitsiitide osaline või täielik taandumine) ja said stabiilses annuses IVIg-ravi annuses, mis oli ekvivalentne kumulatiivse igakuise annusega 0,4...2,4 g/kehakaalu kg kohta manustatuna intravenoosselt vähemalt 12 nädalat enne skriiningut. Esmase tulemusnäitaja oli uuringualuste osakaal, kes kogesid relapsi (määratletud kui tõus ≥ 1 punkti võrra võrreldes SC-eelse uuringu algskooriga 2 järjestikuses kohandatud põletikulise neuropaatia põhjuse ja ravi (INCAT) invaliidsusskooriga, mis saadi vähem kui seitsmepäevase vahega). Esmase tulemusnäitaja analüüs koos sobivate *post-hoc*-strateegiatega rakendamisega, mis olid mõeldud uuringu ajal esinenud juhtude ning tulemusnäitajate puuduvate väärtuste problemaatika ületamiseks mitmekordse imputatsiooni teel, tõi esile relapside määra 15,5% (95% usaldusvahemik: 8,36, 26,84) HyQvia rühmades ning 31,7% (95% usaldusvahemik: 21,96, 43,39) platseebo rühmades. Ravi erinevus oli -16,2 (95% usaldusvahemik: -29,92, -1,27), mis näitas HyQvia paremust platseebo ees.

Uuring 161505 (ADVANCE-3):

Uuring 161505 oli IIb faasi pikaajaline mitmekeskuseline HyQvia subkutaanse ravi uuring täiskasvanud CIDP-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi HyQvia'ga (või platseebot) uuringus 161403. Uuringu esmane eesmärk oli koguda pikaajalisi andmeid HyQvia ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse kohta (ainult uurivate meetmetena) uuritavas populatsioonis. Uuringus võisid osaleda isikud, kes lõpetasid uuringu 161403 Epoch 1 ilma CIDP süvenemiseta. Uuringu 161403 lõpetanud ja uuringu 161505 valikukriteeriumidele vastanud kokku 85 patsienti kaasati uuringusse ja said ravi. HyQvia'ga ravi keskmine kestus oli 31,1 kuud (vahemik: 0...77,3). Kokku oli ravi kestus 219,9 patsiendiaastat. Ohutuse tulemusnäitajad kinnitasid HyQvia teadaolevat ohutusprofiili ega osutanud uutele ohutusprobleemidele. 77 hindamiskõlblikust osalejast kokku 10 uuritava tekkis uuringu ajal CIDP retsidiiv. Retsidiivide esinemissagedus 6 kuu ja aasta jooksul olid vastavalt 0,023 ja 0,045.

Lapsed

PID

HyQvial hinnati olulistes kliinilistes uuringutes 24 lapsel, kellest 13 olid 4...< 12-aastased ja 11 patsienti 12...18-aastased ning kelle ravi kestis kuni 3,3 aastat ja üldine ohutuse kogemus oli võrdne 48,66 patsiendiaastaga (nagu on kirjeldatud lõigus „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“). HyQvia farmakodünaamilistes omadustes ega efektiivsuses ja ohutuses ei täheldatud laste ja täiskasvanute puhul olulisi erinevusi. Vt lõigud 4.2 ja 4.8.

Ravimit hinnati 42 lapsel (vanuses 2 kuni < 18 aastat) 4. faasi kontrollita mitmekeskuselises uuringus lastel, kes olid saanud eelnevat immunoglobuliiniga ravi. PID-ga lastel ei tuvastatud uusi ohutusprobleeme.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada HyQvia'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta PID raviasendusravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

CIDP

HyQvial ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes CIDP-d põdevatel lastel ja noorukitel (0...18-aastased).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast HyQvia subkutaanset manustamist PID patsientidele saavutatakse IgG maksimaalne seerumikontsentratsioon patsiendi vereringes ligikaudu 3...5 päeva järel.

IgG ja IgG kompleksid lõhustuvad retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

PID

HyQvia farmakokineetilisi (PK) omadusi hinnati kliinilistes uuringutes (160601, 160602 ja 160603) 12-aastastel ja vanematel PID-ga patsientidel. PID uuringutest pärinevad andmed näitavad, et IgG piisavat püsikontsentratsiooni seerumis saab säilitada järgmise annustamisskeemiga: 320...1000 mg/kg kehakaalu kohta 4 nädala kohta manustatuna 3- või 4-nädalaste intervallidega.

Farmakokineetilised tulemused on toodud allolevas tabelis võrrelduna sama uuringu käigus intravenoosselt manustatud 10% IG andmetega.

Tabel 4. HyQvia farmakokineetilised omadused võrreldes IG 10% intravenoosse manustamisega

Parameeter	HyQvia Mediaan (95% usaldusvahemik) N = 60	10% IVIG Mediaan (95% usaldusvahemik) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,0)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4...11,2)	10,1 (9,5...10,9)
AUC nädala kohta [g*päevad/l]	90,52 (83,8...98,4)	93,9 (89,1...102,1)
T _{max} [päevad]	5,0 (3,3...5,1)	0,1 (0,1...0,1)
Näiline kliirens või kliirens [ml/kg/päev]	1,6 (1,4...1,79)	1,4 (1,2...1,4)
Lõplik poolväärtusaeg [päevad]	45,3 (41,0...60,2)	35,7 (32,4...40,4)

CIDP

HyQvia farmakokineetilist profiili ei hinnatud kliinilises uuringus (161403) CIDP-ga patsientidel, kes olid 18-aastased ja vanemad. Kogu uuringu vältel hinnati ainult üld-IgG madalaimaid tasemeid seerumis. Üldiselt jäid HyQvia raviperioodide kestel üld-IgG madalaimad tasemed seerumis stabiilseks. Uuringualustel, kellel kujunes relaps ja kes läksid üle IVIg-ravile (n = 6), olid üld-IgG madalaimad tasemed seerumis HyQvia ja IVIg raviperioodide jooksul samuti stabiilsed.

Keskmine üld-IgG madalaim tase seerumis oli CIDP-s ligikaudu 40% kõrgem kui PID-s.

Lapsed

PID

HyQvia'ga tehtud kliinilises uuringus ei täheldatud IgG madalaimates tasemetes plasmas lastel ja täiskasvanutel olulisi erinevusi.

CIDP

HyQviat ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes CIDP-d põdevatel lastel ja noorukitel (0...18-aastased).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Immunoglobuliinid on inimese keha normaalsed koostisosad.

10% IG ohutust on näidatud mitmes mittekliinilises uuringus. Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsoonitoksilisuse uuringuid ei ole heteroloogsetele valkudele tekkivate antikehade induktsiooni ja interferentsi tõttu võimalik loomadega teha.

Pikaajalised loomuringud rHuPH20 võimaliku kartsinogeensuse või mutageensuse hindamiseks ei ole tehtud. rHuPH20 ja liigipõhise hüaluronidaasiga seonduvate antikehadega kokkupuutuvatel hiirtel, küülikutel ja Jaava makaakidel ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele. Isastel ja emastel merisigadel, keda on hüaluronidaasivastaste antikehade tootmiseks immuniseeritud, on teatatud ajutist viljatust. Samas, hiirte, küülikute, lammaste ega Jaava makaakide immuniseerimisjärgset reproduktsiooni hüaluronidaasivastased antikehad ei mõjutanud. rHuPH20-ga seonduvate antikehade mõju inimese fertiilsusele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Inimese normaalimmunoglobuliini (10% IG) viaal

Glütsiin
Süstevesi

Rekombinantse inimese hüaluronidaasi (rHuPH20) viaal

Naatriumkloriid
Dinaatriumvesinikfosfaat
Humaanalbumiin
Dinaatriumedetaat (EDTA)
Kaltsiumkloriid
Naatriumhüdroksoid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inimese normaalimmunoglobuliini (10% IG) viaal

25, 50, 100, 200 või 300 ml lahust punnkorgiga (bromobutüülkumm) viaalis (I tüüpi klaas).

Rekombinantse inimese hüaluronidaasi (rHuPH20) viaal

1,25, 2,5, 5, 10 või 15 ml lahust punnkorgiga (klorobutüülkumm) viaalis (I tüüpi klaas).

Pakendi suurus:
Kahest viaalist koosnev komplekt, milles üks viaal sisaldab 10% IG-d ja teine rHuPH20.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimpreparaat tuleb enne kasutamist soojendada toatemperatuurini. Ärge kasutage soojendusseadmeid, sh mikrolaineahju.

10% IG on selge või poolläbipaistev ja värvitu või helekollane lahus. rHuPH20 on selge ja värvitu lahus.

See ravim koosneb 2 viaalist. Enne manustamist tuleb mõlemat viaali kontrollida visuaalselt värvuse muutuse ja tahkete osakeste suhtes. Häguseid või nähtavaid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

Mitte raputada.

Mitte segada HyQvia komponente omavahel enne manustamist.

Mitte kasutada rHuPH20 viaalidest eemaldamiseks õhuavaga seadet.

Kasutada HyQvia ettevalmistamiseks ja manustamiseks aseptilist tehnikat. Juhtudel kui nõutava infusiooniannuse saavutamiseks on vaja rohkem kui üht ravimipreparaadi 10% IG või rHuPH20 viaali, tuleb 10% IG ja/või rHuPH20 enne manustamist eraldi sobivates lahusemahutites ette valmistada. Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin, Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. mai 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne HyQvia kasutuselevõttu (vajaduse korral) või kasutamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riiklikult pädeva asutusega kokku leppima programmi sisu ja vormi, sealhulgas sidemeedia, levitamiskiiside ja mis tahes muude programmi aspektide osas.

Õppematerjalide eesmärk on tagada HyQvia ja selle abiainete õige manustamise järjekord, et vähendada kodusel manustamisel osalevatel patsientidel ravimi manustamisvea riski.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus HyQviat turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel, kes peaksid HyQviat kasutama, juurdepääs järgmistele õppematerjalidele:

- **Arsti õppematerjal**
- **Patsiendi teabepakett**

Arsti õppematerjal:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhend tervishoiutöötajatele (THT)

Juhend tervishoiutöötajatele (THT):

- o Teave HyQvia kohta, sealhulgas heakskiidetud näidustus vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele.
- o Üksikasjalik kirjeldus HyQvia infundeerimiseks perfuusoriga ja peristaltilise infusioonipumbaga koos nõustamise punktidega, mida patsiendile igas protsessi etapis rõhutada.
 - HyQvia nõuetekohane ettevalmistamine ja manustamine (st rekombinantse inimese hüaluronidaasi viaali (HY) infusioon enne inimese normaalimmunoglobuliini 10% viaali (IG)).
 - Aseptilise tehnika järgimine.
 - Võimalike kõrvalnähtude (nt lokaalsed infusioonikoha reaktsioonid, allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid) varajaste märkide ja sümptomite tuvastamine ning reaktsioonide ilmnemisel kasutuselevõetavad meetmed, sealhulgas THT poole pöördumine.
- o Patsientidel ja/või nende hooldajatel palutakse näidata THT koolitajale, et nad suudavad HyQviat edukalt manustada. Õiged tehnikad tuleb korrapärase ajavahemike järel üle vaadata.
- o Kõrvaltoimetest, nagu infusiooniga seotud reaktsioonid ja allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, teavitamise tähtsus.

Patsiendi teabepakett:

- Patsiendi infoleht
- Patsiendi/hooldaja juhend
- Patsiendi päevik
- **Patsiendi/hooldaja juhend:**
 - o HyQvia infundeerimise õige ettevalmistamise ja manustamise tehnika üksikasjalik sammsammuline kirjeldus.
 - o Üksikasjalik kirjeldus HyQvia iseseisva manustamise kohta, infusiooni kohta perfuusoriga ja peristaltilise infusioonipumbaga.
 - o HyQvia kasutamise seotud võimalike riskide kirjeldus: lokaalsed infusioonikoha reaktsioonid ja allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid (märgid ja sümptomid).
 - o Soovitused HyQvia-raviga seotud võimalike kõrvalnähtude ohjamiseks ja ka selle kohta, millal võtta ühendust THT-ga.
 - o Kõrvalnähtudest teatamise tähtsus koos teatamise juhistega.

- o Veebisaidi funktsioon võimaldab klõpsatavaid animatsioone, mis juhendavad patsiente manustamise järjestusel.
- **Patsiendi päevik:**
 - o Infusioonilogi antakse, et dokumenteerida kellaaeg, kuupäev, annus, infusioonikoha asukoht ja kõik patsiendi võimalikud reaktsioonid.
 - o Infusioonilogi sisaldab ka ettevaatusabinõude kirjeldust, mis on vajalik HyQvia kasutamisega seotud võimalike kõrvaltoimete minimeerimiseks.
 - o Infusioonilogi aitab hõlbustada patsiendi tervisliku seisundi regulaarset jälgimist ja hõlbustab arutelusid THT-ga.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HyQvia 100 mg/ml subkutaanne infusioonilahus
inimese normaalimmunoglobuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Inimese normaalimmunoglobuliini viaal: 100 mg/ml, vähemalt 98% on IgG.
Immunoglobuliini A (IgA) maksimaalne sisaldus: 140 mikrogrammi/ml.

3. ABIAINED

Inimese normaalimmunoglobuliini viaal: glütsiin, süstevesi.

Rekombinantse inimese hüaluronidaasi viaal: inimese hüaluronidaas, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, inimese albumiin, naatriumedetaat, kaltsiumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Subkutaanne infusioonilahus

1 viaal inimese normaalimmunoglobuliini

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

1 viaal rekombinantset inimese hüaluronidaasi

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.
Ärge segage 2 viaali sisu omavahel enne manustamist.
Esmalt infundeerige rekombinantne inimese hüaluronidaas.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin, Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

HyQvia 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI SILT, INIMESE NORMAALIMMUNOGLOBULIIN (5 G, 10 G, 20 G JA 30 G)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

HyQvia 100 mg/ml subkutaanne infusioon
inimese normaalimmunoglobuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Immunoglobuliin: 100 mg/ml, vähemalt 98% on IgG.
Immunoglobuliini A (IgA) maksimaalne sisaldus: 140 mikrogrammi/ml.

3. ABIAINED

Glütsiin, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Subkutaanne infusioon.

1 viaal

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne

Infundeerida teisena.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD
JA KÄTTESAAMATUS KOHAS****7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin, Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT, INIMESE NORMAALIMMUNOGLOBULIIN (2,5 G)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HyQvia 100 mg/ml subkutaanne infusioon
inimese normaalimmunoglobuliin
Ainult s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Infundeerida teisena.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 g / 25 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT, REKOMBINANTNE INIMESE HÜALURONIDAAS
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HyQvia subkutaanne infusioon
hüaluronidaas
Ainult subkutaanne.

2. MANUSTAMISVIIS

Infundeerida esimesena.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT, REKOMBINANTNE INIMESE HÜALURONIDAAS (1,25 ML)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HyQvia subkutaanne infusioon
hüaluronidaas
Ainult s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Infundeerida esimesena.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,25 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

HyQvia 100 mg/ml subkutaanne infusioonilahus inimese normaalimmunoglobuliin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on HyQvia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne HyQvia kasutamist
3. Kuidas HyQvia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas HyQvia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on HyQvia ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on HyQvia

HyQvia sisaldab 2 lahust, mida infundeeritakse (tilgutiga) naha alla (subkutaanne infusioon). Seda tarnitakse pakendis, mis sisaldab:

- üht viaali 10%-list inimese normaalimmunoglobuliini (toimeaine);
- üht viaali rekombinantset inimese hüaluronidaasi (aine, mis aitab inimese normaalimmunoglobuliinil verre jõuda).

10%-line inimese normaalimmunoglobuliin kuulub ravimite klassi nimega "inimese normaalimmunoglobuliinid". Immunoglobuliinid on tuntud ka kui antikehad ja neid leidub tervete inimeste veres. Antikehad on osa immuunsüsteemist (keha loomulik kaitsevõime) ning aitavad kehal infektsioonidega võidelda.

Kuidas HyQvia toimib

Rekombinantne inimese hüaluronidaas on valk, mis lihtsustab immunoglobuliinide naha alla manustamist (tilgutamist) ja vereringesse jõudmist.

Immunoglobuliinidega viaali sisu on valmistatud tervete inimeste verest. Immuunglobuliin toodab inimkeha immuunsüsteemi. Need aitavad teie kehal võidelda infektsioonide vastu, mille on põhjustanud bakterid ja viirused, või säilitada teie immuunsüsteemi tasakaalu (nimetatakse immuunmodulatsiooniks). Ravim töötab samal viisil nagu veres loomulikult olevad immunoglobuliinid.

Milleks HyQvia't kasutatakse

Asendusravi täiskasvanutel ja lastel (0 kuni 18-aastased)

HyQvia't kasutatakse nõrga immuunsüsteemiga patsientidel, kelle veres ei ole piisavalt antikehi ja kellel on kalduvus sagedaste infektsioonide tekkeks, sh järgmised rühmad:

- patsiendid, kelle organismil on kaasasündinud võimetus toota antikehi või kellel antikehade tootmise võime on vähenenud (esmane immuunpuudulikkus);

- patsiendid, kellel esinevad rasked või korduvad infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu, mis on tingitud teistest tervislikest seisunditest või ravidest (teisene immuunpuudulikkus).

Regulaarsed ja piisavad HyQvia annused võivad teie vere ebanormaalselt madalad immuunglobuliini tasemed tõsta normaltasemele (asendusravi).

Immuunmoduleeriv ravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0 kuni 18-aastased)

HyQvia't kasutatakse täiskasvanud patsientidel, lastel ja noorukitel (0 kuni 18-aastased), kellel on krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia (CIDP), autoimmuunse haiguse üks vorme. CIDP-le on iseloomulik perifeersete närvide krooniline põletik, mis põhjustab peamiselt jalgade ja käte lihaste nõrkust ja/või tuimust. Usutakse, et keha enda kaitsesüsteem ründab perifeerseid närve ja põhjustab närvikahjustust ning põletikku. Arvatakse, et HyQvia's olevad immunoglobuliinid aitavad kaitsta närve immuunsüsteemi kahjustamise eest.

2. Mida on vaja teada enne HyQvia kasutamist

HyQvia't ei tohi süstida ega infundeerida

- kui olete immunoglobuliinide, hüaluronidaasi, rekombinantse hüaluronidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 "Pakendi sisu ja muu teave") suhtes allergiline;
- kui teie veres on immunoglobuliin A (IgA) vastased antikehad. See võib juhtuda IgA puudulikkuse korral. Kuna HyQvia sisaldab mikrokogustes IgA-d, võib teil tekkida allergiline reaktsioon;
- veresoonde (intravenoosselt) või lihasesse (intramuskulaarselt).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne HyQvia kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- ▶ Kui mõni alltoodud punkt kehtib teie kohta, teatage enne ravi oma arstile või meditsiinitöötajale.
- Teie või teie laps võib enda teadmata olla allergiline immunoglobuliinide suhtes. Allergilised reaktsioonid, nagu vererõhu järsk langus või anafülaktiline šokk (vererõhu järsk langus koos teiste sümptomitega, nagu kõri turse, hingamisraskused ja nahalööve), on haruldased, kuid võivad vahel esineda ka juhul, kui teil ei ole varem sarnase raviga probleeme tekkinud. Kui teil on IgA puudulikkus koos IgA vastaste antikehadega, on teil suurem oht allergiliste reaktsioonide tekkeks. Nende haruldaste allergiliste reaktsioonide hulka kuuluvad muuhulgas järgmised nähud või sümptomid:
 - o peapööritus, pearinglus või nõrkus;
 - o nahalööve ja sügelus, suu või kõri turse, hingamisraskused, hingeldus;
 - o tavatu südame löögisagedus, valu rinnus, huulte või sõrmede ja varvaste sinakaks tõmbumine;
 - o nägemise hägustumine.
- ▶ Kui teil esineb infusiooni ajal mõni neist kõrvaltoimetest, rääkige viivitamatult arsti või meditsiiniõega. Tema otsustab, kas infusiooni kiirust tuleks vähendada või infusioon sootuks lõpetada.

Arst või meditsiiniõde manustab rekombinantset inimese hüaluronidaasi ja seejärel immunoglobuliini (IG) aeglaselt ja jälgib teid hoolikalt esimese infusiooni ajal, nii et mis tahes allergilist reaktsiooni on võimalik kohe tuvastada ja ravida.

- Arst on eriti tähelepanelik, kui olete ülekaaluline, eakas, diabeediga, pikaajalisel voodirežiimil, kõrge vererõhuga, madala vererõhuga (hüpovoleemia), probleemid veresoontega (vaskulaarsed

haigused), suurenenud kalduvus vere hüübimiseks (trombofiilia või trombootilised episoodid) või haigus või seisund, mis põhjustab vere paksenemist (ülivisk koosne veri). Sellistel juhtudel võivad immuunglobuliinid suurendada südameataki (südameinfarkti), insuldi, kopsu verehüüvete (kopsuemboolia) või jalas veresoone ummistumise riski, ehkki seda juhtub väga harva.

- ▶ Kui teil tekib infusiooni ajal mõni neist nähtudest ja sümptomitest, sh hingeldus, valu, jäsene turse ja valu rindkeres, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele, kes otsustab, kas vähendada infusioonikiirust või infusioon täiesti lõpetada.

Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusioonide ajal hoolikalt, nii et mis tahes trombemboolilisi sündmusi on võimalik kohe tuvastada ja ravida.

- Seda ravimit manustatakse teile suure annusena 1 või 2 päeva jooksul ning juhul, kui teie veregrupp on A, B või AB ja teil on kaasuv põletikuline seisund. Sellistel juhtudel on sageli teatatud, et immuunglobuliinid suurendavad punaste vereliblede lõhustumise riski (hemolüüs).
- Immuunglobuliini raviga seoses on teatatud aju ja seljaaju ümbritsevate kestade põletiku (aseptilise meningiidi sündroom) juhtudest.
 - ▶ Kui teil tekib pärast infusiooni mõni neist nähtudest ja sümptomitest, sh tugev peavalu, kaela jäikus, unisus, palavik, valguskartus, iiveldus ja oksendamine, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Teie arst otsustab, kas vajalikud on täiendavad analüüsid ja kas HyQvia'ga ravi tuleks jätkata.

Infusioonikiirus

Väga oluline on ravimit õige kiirusega manustada. Arst või meditsiiniõde annab teile nõu, milline on õige infusioonikiirus, kui kasutate HyQvia't kodus (vt lõik 3 "**Kuidas HyQvia't kasutada**").

Infusiooni ajal jälgimine

Teatud kõrvaltoimed võivad esineda sagedamini, kui:

- kasutate HyQvia't esimest korda,
- olete saanud mõnd teist immunoglobuliini ja hakkate nüüd kasutama HyQvia't,
- HyQvia't manustati viimati kaua aega tagasi (nt möödunud on rohkem kui 2 või 3 manustamisintervalli).
 - ▶ Sellisel juhul jälgitakse teid tähelepanelikult esimese infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Kõikidel muudel juhtudel tuleb teid jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 20 minuti jooksul pärast esimese paari HyQvia infusiooni lõppu.

Kodune ravi

Enne koduse ravi alustamist peate leidma inimese, kes hakkab teid jälgima. Nii teie kui ka jälgija saate väljaõppe, et tuvastada kõrvaltoimete varajasi nähte, eriti allergilisi reaktsioone. Jälgija aitab teil võimalikke kõrvaltoimeid märgata. Esimesi kõrvaltoimeid võib oodata juba infusiooni ajal (täpsemalt vt lõik 4 "**Võimalikud kõrvaltoimed**").

- ▶ Kui teil tekivad kõrvaltoimed, tuleb teil või teie jälgijal kohe infusioon peatada ja arstiga ühendust võtta.
- ▶ Kui teil tekib raske kõrvaltoime, tuleb teil või teie jälgijal kohe erakorralise meditsiini teenuseid pakkuva asutuse poole pöörduda.

Lokaalsete infektsioonide levimine

Ärge manustage HyQvia't infektsiooniga või punetavasse turses nahapiirkonda ega selle ümbrusse, kuna see võib põhjustada infektsiooni levimise.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naha pikaajalisi (kroonilisi) muutusi. Mis tahes pikaajalisest põletikust, muhkudest (sõlmedest) või infusioonikohal tekkivast ja üle paari päeva kestvast põletikust tuleb arstile teada anda.

Mõju vereanalüüsidele

HyQvia sisaldab mitmeid erinevaid antikehi, millest mõned võivad vereanalüüside tulemusi mõjutada (seroloogilised testid).

- ▶ Teavitage arsti HyQvia'ga ravist enne vereanalüüsi tegemist.

Teave HyQvia lähtematerjali kohta

HyQvia 10% inimese normaalmunoglobuliin ja inimese seerumi albumiin (rekombinantse inimese hüaluronidaasi koostisosa) on valmistatud inimplasmast (vere vedel osa). Inimverest või plasmast valmistatud ravimite korral kasutatakse teatud meetmeid, et vältida infektsioonide ülekandumist ravimi saajale. Nende meetmete hulka kuuluvad:

- vere- ja plasmadoonorite hoolikas valimine, mis tagab selle, et doonoriks ei satu riskigruppi kuuluvad isikud;
- kogu doonorivere ja kogutud plasma kontrollimine viiruste/infektsioonide suhtes.

Nimetatud ravimite tootmises kasutatakse samuti vere või plasma töötlust, mis võimaldab viiruseid elimineerida või inaktiveerida. Vaatamata nimetatud meetmetele ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel nakkuste ülekande võimalust täielikult välistada. See kehtib kõikide tundmatute või arenevate viiruste ja muud tüüpi infektsioonide kohta.

HyQvia tootmiseks kasutatavad meetmed on tõhusad ümbrisega viiruste, nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus ja C-hepatiidi viirus, ning ümbriseta A-hepatiidi viiruse ja parvoviiruse B19 korral.

Immunoglobuliin ei ole seostatud A-hepatiidi ega parvoviiruse B19 infektsiooniga, sest eeldatavasti on HyQvias sisalduvatel nende infektsioonide vastastel antikehadel kaitsvad omadused.

- ▶ On väga soovitatav iga kord, kui HyQvia't kasutate, kirjutada ravipäevikusse järgmised andmed:
 - ravimi nimi,
 - manustamise kuupäev,
 - ravimi partii number ja
 - süstitud kogus, manustamiskiirus ning infusioonikohtade arv ja asukoht.

Lapsed ja noorukid

Asendusravi

Lastele ja noorukitele (0 kuni 18-aastased) kehtivad samad näidustused, annused ja infusiooni sagedus kui täiskasvanutele.

Immuunmoduleeriv ravi CIDP-ga patsientidel

HyQvia ohutust ja efektiivsust CIDP-ga lastel ega noorukitel (0 kuni 18-aastased) ei ole hinnatud.

Muud ravimid ja HyQvia

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Vaktsineerimised

HyQvia võib vähendada mõnede viiruse vaktsiinide, nagu leetrid, punetised, mumps ja tuulerõuged, toimet (elusvaktsiinid). Seetõttu võib juhtuda, et teil tuleb pärast HyQvia saamist kuni 3 kuud oodata, enne kui teile manustatakse teatud vaktsiine. Võimalik, et peate pärast HyQvia manustamist kuni 1 aasta ootama, enne kui teid vaktsineeritakse leetrite vastu.

- Teavitage vaktsineerivat arsti või meditsiiniõde HyQvia'ga ravist.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Andmed rekombinantse inimese hüaluronidaasi pikaajalise kasutamise kohta rasedusele, imetamisele ja fertiilsusele on piiratud. HyQvia't tohib rasedatel ja imetavatel naistel kasutada ainult pärast arstiga konsulteerimist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsientidel võib HyQvia'ga ravi ajal esineda kõrvaltoimeid (nt pearinglus või iiveldus), mis võivad autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet mõjutada. Sellisel juhul tuleb oodata, kuni kõrvaltoimed kaovad.

HyQvia sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 5,0...60,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes HyQvia rekombinantse inimese hüaluronidaasi viaalis. See on võrdne 0,25...3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. 10% IG komponent on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas HyQvia't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

HyQvia't tuleb manustada naha alla (subkutaanne manustamine).

HyQvia'ga ravi alustab arst või meditsiiniõde, kuid kui esimesed paar infusiooni on toimunud meditsiinilise järelevalve all ning teie (ja/või teie hooldaja) olete piisava väljaõppe saanud, võite saada loa ravimit kodus kasutada. Teie ja arst otsustate, kas saate HyQvia't kodus kasutada. Ärge alustage kodust HyQvia'ga ravi, enne kui olete selleks täielikud juhised saanud.

Annustamine

Asendusravi

Arst arvutab teie kehakaalu, võimaliku varasema ravi ja teie ravivastuse põhjal välja õige annuse. Soovitatav algannus on 400 kuni 800 mg toimeainet kehakaalu kg kohta kuus. Alguses antakse teile 1-nädalaste intervallidega veerand sellest annusest. Annust suurendatakse järgmiste infusioonidega järk-järgult ning manustatakse 3–4-nädalaste intervallidega. Vahel võib teie arst soovitada suuremate annuste jagamist ja manustamist 2 kohta korraga. Arst võib samuti olenevalt teie ravivastusest annust kohandada.

Immuunmoduleeriv ravi

Arst arvutab teile õige annuse vastavalt varasemalt saadud ravile ja teie ravivastusele. Ravi algab harilikult 1 kuni 2 nädalat pärast viimast immunoglobuliini infusiooni (subkutaanse manustamisega) väljaarvutatud nädalase ekvivalentannusega. Teie arst võib annust ja manustamise sagedust muuta vastavalt teie ravivastusele.

Juhul kui maksimaalne ööpäevane annust ületatakse (> 120 g) või kui te ei talu immuunglobuliini infusiooni mahtu, siis võib annuse osadeks jagada ja manustada mitme päeva jooksul, jättes annuste vahele piisavaks imendumiseks 48 kuni 72 tundi, ja hüaluronidaasi manustamine tuleb samuti osadeks jagada.

Ravi alustamine

Ravi alustab arst või meditsiiniõde, kellel on kogemusi nõrga immuunsüsteemiga (immuunpuudulikkusega) ja CIDP-ga patsientide ravimisel ning patsientide koduse ravi juhendamisel. Teid jälgitakse hoolikalt kogu infusiooni vältel ja vähemalt 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu, et näha, kui hästi te ravimit talute. Alguses kasutab arst või meditsiiniõde väikest infusioonikiirust ja suurendab seda järk-järgult esimese infusiooni ja järgmiste infusioonide käigus. Kui arst või meditsiiniõde on leidnud teie jaoks õige annuse ja infusioonikiiruse, võite saada loa kodust ravi alustada.

Kodune ravi

Ärge kasutage HyQvia't kodus, enne kui teie tervishoiutöötaja on teid juhendanud ja koolitanud.

Teile antakse juhiseid alljärgneva kohta:

- pisikuvabad (aseptilised) infusioonitehnikad,
- infusioonipumba või süstlajuhi kasutamine (vajadusel),
- ravipäeviku täitmine ja
- tõsiste kõrvaltoimete korral tarvitavad abinõud.

Peate annust, infusioonikiirust ja HyQvia infusioonigraafikut puudutavas hoolikalt arsti juhiseid järgima, et ravi toimiks.

Järgmised 10% IG infusioonikiirused on soovitatud vastavalt infusioonikohale.

	Patsiendid < 40 kg		Patsiendid ≥ 40 kg	
Intervall/minutid	Esimesed 2 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)	Järgmised 2 kuni 3 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)	Esimesed 2 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)	Järgmised 2 kuni 3 infusiooni (ml/h/infusioonikoha kohta)
10 minutit	5	10	10	10
10 minutit	10	20	30	30
10 minutit	20	40	60	120
10 minutit	40	80	120	240
Infusiooni jääk	80	160	240	300

Ülaltoodud infusioonikiirused on ühe infusioonikoha kohta. Juhul kui patsient vajab 2 või 3 infusioonikohta, võib infusioonikiirust vastavalt kohandada (nt kahe- või kolmekordne kiirus vastavalt pumba maksimaalsele infusioonikiirusele).

Kui tekib infusioonikoha leke

Kui teile sobiks teise suurusega nõel, rääkige sellest oma arsti või apteekri või meditsiiniõdega. Nõela suuruse muutmise peab üle vaatama raviarst.

Kui te kasutate HyQvia't rohkem, kui ette nähtud

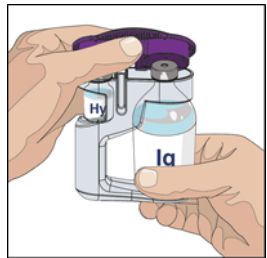
Kui arvate, et olete kasutanud rohkem HyQvia't, kui ette nähtud, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

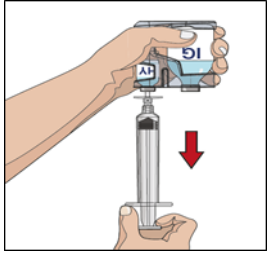
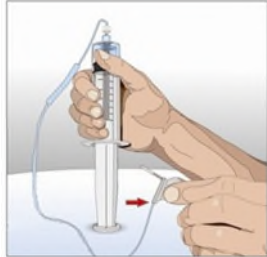
Kui te unustate HyQvia't kasutada

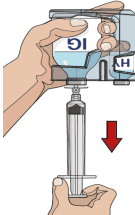
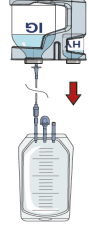
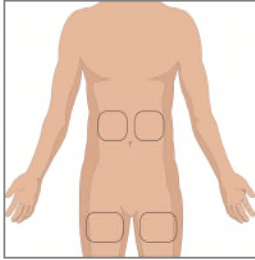
Ärge infundeerige kahekordset HyQvia annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui arvate, et mõni annus on vahele jäänud, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

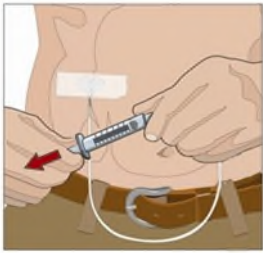
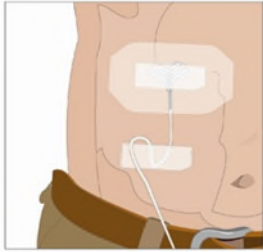
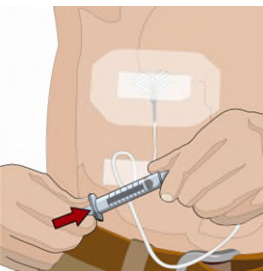
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Üksikasjaliku kasutusjuhendi leiate allolevast lõigust.

1. Võtke HyQvia karbist välja. • Laske viaalidel soojeneda toatemperatuurini. Selleks võib kuluda kuni 60 minutit. Ärge kasutage soojendusseadmeid, sh mikrolaineahju. • Ärge soojendage ega raputage HyQvia't. • <i>Kontrollige enne kasutamist igat HyQvia viaali.</i> • Kõlblikkusaeg: ärge kasutage pärast kõlblikkusaega. • Värv: - o rekombinantne inimese hüaluronidaas peab olema selge ja värvitu; - o 10% inimese normaalimmunoglobuliin peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane; - o kui ükskõik kumb vedelik on hägune või selles on nähtavaid osakesi, ärge vedelikku kasutage. • Kork: kahest viaalist koosneval komplektil on lilla kaitsekork. Kui korki ei ole, ärge preparaati kasutage.	
2. Koguge kokku kõik tarvikud. Koguge kokku <i>kõik</i> infusiooniks vajalikud <i>tarvikud</i>. Nende vahendite hulka kuuluvad: HyQvia kahest viaalist koosnev(ad) komplekt(id), infundeerimisvahendid (subkutaanne nõelakomplekt, lahusemahuti (kott või süstal), steriilne läbipaistev plaaster ja teip, pumbavoolikud, ülekandevahendid, süstlad, marli ja kleeplint), nõelamahuti, pump ja raviandmete raamat ning vajadusel muud tarvikud.	
3. Valmistage ette puhas tööala.	
4. Peske käsi. Peske käed korralikult puhtaks. Seadke kõik kokkukogutud tarvikud paika ja avage need vastavalt tervishoiutöötaja juhistele.	
5. Avage HyQvia kahest viaalist koosnev(ad) komplekt(id). • Eemaldage lilla kaitsekork (kaitsekorgid) ja veenduge, et sinised viaali korgid on eemaldatud. Kui ei ole, siis eemaldage viaali punnkorkidele ligipääsemiseks sinised korgid käsitsi. • Valmistage ette HyQvia rekombinantse inimese hüaluronidaasi komponendi ülekanne, puhastades kumbagi viaali punnkorki alkoholiga, kui on ette nähtud, ja lastes õhu käes kuivada (vähemalt 30 sekundit).	

6. Valmistage ette rekombinantse inimese hüaluronidaasi viaal (HY). • Võtke väiksem steriilne süstal pakendist välja ja kinnitage see ilma õhuavata oga või nõela (seadme) külge. • Tõmmake kolbi tagasi ja täitke väiksem süstal sama koguse õhuga, mis vastab HY viaali(de)s oleva rekombinantse inimese hüaluronidaasi kogusele. • Eemaldage nõela / õhuavata ülekandeseadme kork. • Sisestage nõela / õhuavata ülekandeseadme ots viaali punnkorgi keskele ja lükake otse alla. Suruge õhk viaali. • Pöörake viaal tagurpidi, nii et nõel / õhuavata ülekandeseade jääb viaali. Süstla ots jääb suunaga ülespoole. • Tõmmake kogu rekombinantse inimese hüaluronidaasi sisu süstlasse. • Kui annuse jaoks on vaja mitut rekombinantse inimese hüaluronidaasi viaali, korrake 6. sammu. • Võimalusel varuge kogu IgG täisannuse jaoks vajalik rekombinantne inimese hüaluronidaas samasse süstlasse. • Suunake süstlaots üles ja eemaldage õhumullid, koputades sõrmega õrnalt süstlale, samal ajal kui süstlaots on üles suunatud. Suruge aeglaselt ja ettevaatlikult kolbi, et järelejäänud õhku eemaldada.	
7. Valmistage nõelakomplekt rekombinantse inimese hüaluronidaasiga (HY) ette. Kui kasutate (HY) manustamiseks süstlameetodit: • Kinnitage rekombinantse inimese hüaluronidaasiga täidetud süstal nõelakomplekti külge. • Suruge väiksema süstla kolb õhu eemaldamiseks alla ja täitke nõelakomplekt nõela tiibadeni rekombinantse inimese hüaluronidaasiga. • <i>Märkus:</i> tervishoiutöötaja võib soovitada Y ühenduse (mitme infusioonikoha korral) või mõne muu nõelakomplekti kasutamist. Kui kasutate (HY) manustamiseks pumbameetodit: • Kinnitage rekombinantse inimese hüaluronidaasiga täidetud süstal pumba voolikute külge ja ühendage nõelakomplekt. • Suruge süstla kolb (suurus võib erineda suurema mahu tõttu) õhu eemaldamiseks alla ja täitke pumba voolikud ja nõelakomplekt nõela tiibadeni rekombinantse inimese hüaluronidaasiga.	

8. Valmistage ette 10% inimese normaalimmunoglobuliini viaal. • Valmistage ette HyQvia 10% inimese immunoglobuliini komponendi ülekanne, puhastades kumbagi viaali punnkorki eraldi alkoholilapiga, kui on ette nähtud, ja lastes õhu käes kuivada (vähemalt 30 sekundit). • HyQvia 10% inimese normaalimmunoglobuliini võib infundeerida kas - o seda vastavalt tervishoiutöötaja juhistele viaalidest suuremasse süstlasse (a) või infusioonikotti (b) kogudes (oleneb pumbast) või - o otse IG viaalist. Sisestage õhuavaga pumba vooliku oga või oga ja seest õõnes nõel 10% inimese normaalimmunoglobuliini viaali(desse). Täitke manustamispumba voolikud ja pange need kõrvale, kuni rekombinantne inimese hüaluronidaas on manustatud. • Kui täisannuse jaoks on vaja mitut viaali, torgake oga järgmistesse viaalidesse pärast esimese viaali täielikku tühjendamist.	(a)  (b) 
9. Valmistage pump ette. Järgige pumba ettevalmistamiseks tootja juhiseid.	
10. Valmistage ette infusioonikoht. • Valige kas kõhul üla- või keskosas või reiel infusioonikoht (infusioonikohad). Vaadake infusioonikohti pildilt. - o Kui üle 600 ml annuste korral tuleb infundeerida kahte kohta, valige keha vastaskülgedel asuvad kohad. - o Kolme koha kasutamisel peab kohtadevaheline kaugus olema 10 cm. • Vältige luiseid piirkondi, nähtavaid veresooni, arme ja põletiku- või infektsioonipiirkondi. • Järgnevate infusioonide infusioonikoht leidke ringikujuliselt liikudes, valides keha vastaskülgedel asuvad kohad. • Puhastage infusioonikohta(sid) alkoholis immutatud lapiga, kui tervishoiutöötaja on teile sellise juhise andnud. Laske puhastatud kohal kuivada (vähemalt 30 sekundit).	 
11. Sisestage nõel. • Eemaldage nõela kate. Võtke tugevalt kahe sõrme vahele vähemalt ühe 2 kuni 2,5 cm jagu nahka ja pigistage seda. • Sisestage nõel kiire liigutusega nahka 90-kraadise nurga all kuni nõela tiibadeni. Nõela tiivad peavad jääma naha peale. • Kinnitage nõel steriilse teibi abil paigale. • Korrake seda sammu vajadusel ka teises või kolmandas infusioonikohas.	Naha suhtes 90-kraadise nurga all 

12. Kontrollige enne infusiooni alustamist, et nõel on õigesti paigaldatud, kui tervishoiutöötaja on teile sellise juhise andnud.	
13. Kinnitage nõel naha külge. - Kinnitage nõel(ad) paigale, asetades nõelale steriilse läbipaistva plaastri. - Kontrollige infusioonikohta (infusioonikohti) aeg-ajalt kogu infusiooni vältel veendumaks, et see (need) ei ole paigast nihkunud ega leki.	
14. Manustage esimesena rekombinantse inimese hüaluronidaasi infusioon. Kui kasutate rohkem kui üht kohta, siis jagage sisu võrdselt kõigi kohtade vahel. Kui kasutate HY manustamiseks süstlameetodit: - Lükake rekombinantset inimese hüaluronidaasi sisaldava väiksema süstla kolbi aeglaselt alla, nii et esialgne manustamiskiirus oleks infusioonikohas ligikaudu 1 kuni 2 ml minutis, ja suurendage kiirust, kui patsient seda hästi talub. Kui kasutate HY manustamiseks pumbameetodit: - Pumba kasutamisel valmistage see ette nii, et rekombinantset inimese hüaluronidaasi infundeeritaks esialgu kiirusega 60 kuni 120 ml tunnis koha kohta, ja suurendage kiirust, kui patsient seda hästi talub.	
15. Manustage 10% inimese normaalimmunoglobuliini. Pärast kogu väiksema süstla (rekombinantse inimese hüaluronidaasi) infundeerimist eemaldage süstal nõelakomplekti / pumba voolikute küljest. Ühendage pumba voolik IG mahuti/viaali või 10% inimese normaalimmunoglobuliini sisaldav suurem süstal nõelakomplekti külge. Manustage 10% inimese normaalimmunoglobuliini pumba abil tervishoiutöötaja ettekirjutatud kiirusel ja alustage infusiooni.	
16. Infusiooni lõppemise järel loputage pumbavoolikuid, kui tervishoiutöötaja on sellise juhise andnud. Ühendage füsioloogilist lahust sisaldav kott pumbavoolikute/nõelakomplektiga, et 10%-line inimese normaalimmunoglobuliin kuni nõela tiibadeni väljutada, kui tervishoiutöötaja on sellise juhise andnud.	
17. Eemaldage nõelakomplekt. - Eemaldage nõelakomplekt, lastes plaastrit kõikidest servadest lõdvemaks. - Tõmmake nõela tiivad otse üles ja eemaldage nõel. - Vajutage väike marlitükk õrnalt nõela paigalduskohale ja katke see kaitseplaastriga. - Visake nõel(ad) nõelamahutisse. - Hävitage nõelamahuti selle jaoks ettenähtud juhiste kohaselt või võtke ühendust tervishoiutöötajaga.	

18. Pange infusioon kirja. • Eemaldage HyQvia viaalilt kleebitav silt, millel on preparaadi partii number ja kõlblikkusaeg, ning kleepige see raviandmete raamatusse. • Pange kirja infusiooni kuupäev, kellaaeg, annus, infusioonikoht (infusioonikohad) (aitab ringikujuliselt infusioonikohti valida) ning iga infusiooni järel esinevad kõrvaltoimed. • Visake viaalis kasutamata jäänud preparaat ja ühekordsed tarvikud ära, järgides tervishoiutöötaja soovitusi. • Küllastage arsti nagu on juhendatud.	
--	--

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teatud kõrvaltoimeid, nagu peavalu, külmavärinad või valu kehas, saab infusiooniirust alandades vähendada.

Tõsised kõrvaltoimed

HyQvia sarnaste ravimite infundeerimine võib vahel tekkida tõsised, kuid harvaesinevad allergilised reaktsioonid. Vererõhk võib järsku langeda ja erandlikel juhtudel võib tekkida anafülaktiline šokk. Arstid teavad neist võimalikest kõrvaltoimetest ning jälgivad teid esimeste infusioonide ajal ja järel. Tüüpilised kõrvaltoimed või sümptomid on muuhulgas järgmised: peapööritus, pearinglus või nõrkus, nahalööve ja sügelus, suu või kõri turse, hingamisraskused, hingeldus, tavatu südame löögisagedus, valu rinnus, huulte või sõrmede ja varvaste sinakaks tõmbumine, nägemise hägustumine.

Kui teil esineb infusiooni ajal mõni neist kõrvaltoimetest, rääkige viivitamatult arsti või meditsiiniõega.

Kui kasutate HyQvia't kodus, tuleb infusiooni teha selleks määratud jälgija juuresolekul, kes aitab võimalikel allergilistel reaktsioonidel silma peal hoida, infusiooni lõpetada ja vajadusel abi kutsuda. Lugege ka selle pakendi infolehe lõiku 2, kust leiate teavet allergiliste reaktsioonide tekkeohu ja HyQvia kodus kasutamise kohta.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 infusioonil 10-st):

Paiksed reaktsioonid (sh kõik allpool loetletud infusioonikoha reaktsioonid). Nimetatud reaktsioonid mööduvad tavaliselt mõne päevaga.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 infusioonil 10-st):

- peavalu;
- iiveldus;
- infusioonikoha reaktsioonid, sh valu, ebamugavustunne, hellus, punetus, turse ja sügelemine;
- kuumatunne, palavik;
- nõrkus (asteenia), väsimus, energiapuudus (letargia) ja üldine halb enesetunne.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 infusioonil 100-st):

- pearinglus;
- migreen;
- tuimus, kihelus, kipitus ja torkimistunne (paresteesia);
- kiire südamerütm (tahhükardia);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);

- kõhuvalu / kõhu hellus;
- kõhupuhitus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- naha punetus (erüteem);
- lööve;
- sügelus (pruuritus);
- sügelev lööve (urtikaaria);
- lihasevalu (müalgia);
- liigesevalu (artralgia);
- seljavalu;
- valu jäseses (sh ebamugavustunne jäseses);
- lihaste ja luustiku valu rindkeers;
- liigete jäikus;
- infusioonikoha reaktsioonid (värvimuutus, verevalu, punetus (hematoom), verejooks (hemorraagia), veresoone punktsioon, moodustis (sõlmeke), induratsioon, turse (ödeem), külmavärinad, põletustunne, lööve);
- suguelundite turse.

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 infusioonil 1000-st):

- värisemine (treemor);
- insult;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- hingamisraskused (düspnoe);
- kubemevalu;
- pruun uriin (hemosideriin uriinis);
- liigne histamine (hüperhidroos);
- infusioonikoha põletik;
- infusioonikoha soojenemine;
- tuimus, kihelus, kipitus ja torkimistunne infusioonikohas (infusioonikoha paresteesia);
- positiivne Coombsi testi tulemus.

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- aju ja seljaaju ümbritsevate kudede põletik (aseptiline meningiit);
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- leke infusioonikohast;
- gripilaadne haigus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas HyQvia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Mitte raputada.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahused on hägused või sisaldavad nähtavaid osakesi või sadet.

Pärast avamist hävitage kõik viaalides kasutamata jäänud lahused.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida HyQvia sisaldab

HyQvia on kahest viaalist koosnev komplekt, mis sisaldab:

- rekombinantse inimese hüaluronidaasi lahust (HyQvia 1. samm / infundeerida esimesena) ja
- 10%-list inimese normaalimmunoglobuliini lahust (HyQvia 2. samm / infundeerida teisena).

Allpool on kirjeldatud iga viaali sisu.

1. Rekombinantne inimese hüaluronidaas

See viaal sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi.

Teised koostisosad on naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, inimese albumiin, dinaatriumedetaat (EDTA), kaltsiumkloriid ja süstevesi (vt ka lõik 2, "**HyQvia sisaldab naatriumi**").

2. 10%-line inimese normaalimmunoglobuliin

Üks ml lahust selles viaalis sisaldab 100 mg inimese normaalimmunoglobuliini, millest vähemalt 98% on immunoglobuliin G (IgG).

HyQvia toimeaine on inimese normaalimmunoglobuliin. See ravim sisaldab mikrokogustes immunoglobuliini A (IgA) (mitte rohkem kui 140 mikrogrammi/ml, keskmiselt 37 mikrogrammi).

Teised selles viaalis olevad koostisosad on glütsiin ja süstevesi.

Kuidas HyQvia välja näeb ja pakendi sisu

HyQvia 100 mg/ml lahus subkutaanseks (nahaaluseks) infusiooniks

HyQvia on saadaval pakendis, mis sisaldab:

- üht klaasist viaali rekombinantse inimese hüaluronidaasiga ja
- üht klaasist viaali 10%-lise inimese normaalimmunoglobuliiniga.

Rekombinantne inimese hüaluronidaas on selge ja värvitu lahus.

10%-line inimese normaalimmunoglobuliin on selge ja värvitu või helekollane lahus.

Saadaval on järgmised pakendi suurused.

Rekombinantne inimese hüaluronidaas	10%-line inimese normaalimmunoglobuliin	
Maht (ml)	Valgud (g)	Maht (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Viin
Austria

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
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
Tél. + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.