

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HyQvia 100 mg/ml infuusioneste, liuos, ihon alle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Ihmisen normaali immunoglobuliini (SCIg)*

Yksi millilitra sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia 100 mg
(puhtaus vähintään 98 % [IgG])

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 300 ml:n injektiopullo sisältää: 30 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

IgG:n jakautuminen alaluokkiin (likimääräiset arvot):

IgG1 \geq 56,9 %

IgG2 \geq 26,6 %

IgG3 \geq 3,4 %

IgG4 \geq 1,7 %

IgA:ta on enintään 140 mikrog/ml.

*Tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)

Yksi ml sisältää:

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia 160 yksikköä

Yksi 1,25 ml:n injektiopullo sisältää: 200 yksikköä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää: 400 yksikköä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää: 800 yksikköä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää: 1 600 yksikköä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää: 2 400 yksikköä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

Apuaineet, joiden vaikutukset tunnetaan:

- Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)

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

- Natrium (kloridina ja fosfaattina)

Rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin natriummäärä on yhteensä 4,03 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

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

rHuPH20 on kirkas ja väritön liuos. Liuoksen pH on 6,5–8,0 ja osmolaliteetti 290–350 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Immunomodulatorinen hoito aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaat):

- Kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa (CIDP) sairastavien potilaiden ylläpitohoitoon, kun tila on vakautettu IVIg-hoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunipuutostilojen/CIDP:n hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Lääkevalmiste annetaan ihon alle. Annos ja antoaikataulu määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

Annosta voidaan joutua muuttamaan potilaan farmakokineettisen (FK) ja kliinisen vasteen mukaan. Ali- tai ylipainoisilla potilailla painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen säätää. Seuraavat annosohjeet ovat ohjeellisia.

Annostus

Korvaushoito PID-potilaille

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet immunoglobuliinihoitoa

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

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

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

Potilaat, joita on aiemmin hoidettu laskimoon annetulla immunoglobuliinihoidolla (IVIg)

Jos potilas vaihtaa hoitoa suoraan IVIg-hoidosta tai potilaan aiempi IVIg-annos on tiedossa, lääkevalmistetta annetaan samalla annoksella ja samalla antotiheydellä kuin aiempaa IVIg-hoitoa. Jos potilas sai aiemmin annoksen 3 viikon välein, antovälin pidentäminen 4 viikkoon voidaan toteuttaa nostamalla annosta samalla laskennallisella viikoittaisella määrällä immunoglobuliinia kuin 3 viikon hoidossa.

Potilaat, joita on aiemmin hoidettu ihon alle annetulla immunoglobuliinihoidolla (SCIg)

Lääkevalmisteen aloitusannos on sama kuin aiemman SCIg-hoidon, mutta sitä voidaan mukauttaa 3 tai 4 viikon antoväliin. Ensimmäinen infuusio annetaan viikon kuluttua aiemmasta immunoglobuliinihoidosta.

Korvaushoito SID-potilaille

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

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

Immunomodulatorinen hoito CIDP-potilaille

Ennen hoidon aloittamista lasketaan viikkoannos jakamalla suunniteltu annos suunnitellulla antovälillä viikkoina. Tyypillinen HyQvia-antoväli on 3–4 viikkoa. Suositeltu ihon alle annettava annos on 0,3–2,4 g/kg kuukaudessa annettuna 1 tai 2 antokerralla 1 tai 2 päivän aikana.

Annosmuutosten on ensisijaisesti perustuttava potilaan kliiniseen vasteeseen. Annosta voidaan joutua muuttamaan halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi. Jos potilaan kliininen tila heikkenee, annos voidaan suurentaa suositeltuun enimmäisannokseen, joka on 2,4 g/kg kuukaudessa. Jos potilaan kliininen tila on vakaa, annosta voidaan tarpeen mukaan pienentää jaksoittain, jotta tiedetään tarvitseeko potilas edelleen IG-hoitoa.

Annoksen suurentaminen on suositeltavaa tehdä asteittain aikataulun mukaan, jotta varmistetaan hoidon siedettävyyden potilaalle ennen täyden annoksen saavuttamista. Laskettua HyQvia-annosta ja suositeltuja antovälejä on noudatettava ensimmäisessä ja toisessa infuusiossa annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin harkinnan mukaan potilaille, jotka sietävät kaksi ensimmäistä infuusiota hyvin, voidaan annosta suurentaa seuraavilla infuusiokerroilla ja antoväliä pidentää asteittain huomioiden valmisteen määrä ja kokonaisinfuusioaika. Annoksen suurentamisen nopeuttamista voidaan harkita, jos potilas sietää ihon alle annetut infuusiomäärät ja kaksi ensimmäistä infuusiota. Annokset, jotka ovat enintään 0,4 g/kg voidaan antaa ilman erillistä suurentamisaikataulua, jos potilas ne sietää.

Potilaiden IVIg-annoksen on oltava vakaa*. Ennen kuin hoito lääkevalmisteella aloitetaan potilaalle, viikkoannos lasketaan jakamalla viimeinen IVIg-annos IVIg-antovälillä viikkoina. Aloitusannos ja antoväli ovat samat kuin potilaan aiemmassa IVIg-hoidossa. Tyypillinen HyQvia-antoväli on 4 viikkoa. Potilailla, joilla IVIg-antoväli on pidempi (yli 4 viikkoa), antoväli voidaan muuntaa 4 viikoksi säilyttämällä sama laskennallinen IgG-kuukausiannos.

Kuten seuraavassa taulukossa ohjeistetaan, laskettu yhden viikon annos (1. infuusio) tulee antaa 2 viikon kuluttua viimeisestä IVIg-infuusiosta. Kun ensimmäisestä annoksesta on kulunut yksi viikko, tulee antaa seuraava viikkoannos (2. infuusio). Annoksen suurentaminen voi kestää 9 viikkoa (Taulukko 1) riippuen antovälistä ja siedettävyydestä.

* (Vakaaksi annokseksi katsotaan antovälin vaihtelu ± 7 päivällä tai kuukausiannoksen vaihtelu ± 20 %:lla potilaan IgG-infuusioiden välillä.)

Taulukko 1: Suositeltu annoksen suurentamisaikataulu siirryttäessä IVIg-infuusiosta HyQvia-infuusioon

Viikko*	Infuusion järjestysnumero	Antoväli	Esimerkki: 100 g 4 viikon välein
1	<i>Ei infuusiota</i>		
2	1. infuusio	1 viikon annos	25 g
3	2. infuusio	1 viikon annos	25 g
4	3. infuusio	2 viikon annos	50 g
5	<i>Ei infuusiota</i>		
6	4. infuusio	3 viikon annos	75 g
7	<i>Ei infuusiota</i>		
8	<i>Ei infuusiota</i>		
9	5. infuusio	4 viikon annos	100 g (täysi annos saavutettu)

* 1. infuusio alkaa 2 viikon kuluttua viimeisestä IVIg-annoksesta.

Yksittäisenä infuusiopäivänä infuusiomäärä saa olla enintään 1 200 ml potilailla, joiden paino on ≥ 40 kg, tai 600 ml potilailla, joiden paino on < 40 kg. Jos vuorokausiannoksen enimmäisraja ylittyy tai potilas ei siedä infuusiomäärää, voidaan annos antaa usealle päivälle jaettuna niin, että annosten välillä on 48–72 tuntia, jolloin infuusioneste ehtii imeytyä infuusiokohtaan (-kohtiin). Annos voidaan antaa enintään 3 infuusiokohtaan siten, että infuusiomäärä on kussakin kohdassa enintään 600 ml (tai siedettävyyden mukainen). Jos käytetään kolmea infuusiokohtaa, enimmäismäärä kussakin kohdassa on 400 ml.

Pediatriset potilaat

Korvaushoito

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) antoaikataulu on sama kuin aikuisilla. Annostus perustuu potilaan painoon, ja sitä säädetään kliinisen vasteen mukaan. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Immunomodulatorinen hoito

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) antoaikataulu on sama kuin aikuisilla. Annostus perustuu laskettuun viikkoannokseen, ja sitä säädetään kliinisen vasteen mukaan. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan annettavaksi ihon alle, eikä sitä saa antaa laskimoon.

Jokaisen IG 10 % -injektiopullon kanssa toimitetaan tarvittava määrä rHuPH20:ta (ks. kohta 6.5). rHuPH20:ta sisältävän injektiopullon koko sisältö on annettava huolimatta siitä, annetaanko koko IG 10 % -injektiopullon sisältö.

Nämä lääkevalmisteen kaksi komponenttia on annettava peräkkäin samalla ihonalaiseen antoon käytettävällä neulalla niin, että ensin annetaan rHuPH20 ja sitten IG 10 %.

Esimerkki: Potilaalle määrätään 110 grammaa (g) HyQvia-valmistetta: Tällöin tarvitaan kolme 30 g:n injektiopulloa ja yksi 20 g:n injektiopullo, jotta saavutetaan kokonaisannos 110 g / 1 100 ml HyQvia-valmisteen IG 10 % -komponenttia. rHuPH20:n määrä on $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Jos annos on suurempi kuin 120 g, HyQvia-valmiste voidaan antaa usealle päivälle jaettuna niin, että annosten välillä on 48–72 tuntia, jolloin infuusioneste ehtii imeytyä infuusiokohtaan (-kohtiin).

Infuusiokohdasta tapahtuva vuoto on mahdollista immunoglobuliinien, kuten HyQvia-valmisteeseen, ihon alle antamisen aikana tai sen jälkeen. Harkitse pidempien neulojen (12 mm tai 14 mm) ja/tai useamman infuusiokohdan käyttöä. Kaikki neulakoon muutokset pitää toteuttaa hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Kotihoito

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

HyQvia-valmisteeseen täysi terapeuttilinen annos voidaan annostella enintään 3 infuusiokohtaan enintään 4 viikon välein. Muuta antotiheyttä ja infuusiokohtien määrää ottaen huomioon valmisteeseen tilavuus, kokonaisinfuusiotaika ja siedettävyyden siten, että potilas saa saman laskennallisen viikoittaisen annoksen. Jos annos jää antamatta potilaalle, anna väliin jäänyt annos mahdollisimman pian, ja jatka antoaikataulua asianmukaisella tavalla.

Laiteavusteinen infuusio

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

Infuusiokohta

Suositteluja lääkevalmisteeseen infusointikohtia ovat keski- tai ylävatsa ja reidet. Jos käytetään 2 kohtaa, niiden on oltava vastakkaisilla puolilla kehoa. Jos käytetään kolmea kohtaa, niiden on oltava vähintään 10 cm:n etäisyydellä toisistaan. Luu-ulokkeita ja arpisia alueita on vältettävä. Valmistetta ei saa infusoida infektoituneelle tai akuutisti tulehtuneelle alueelle tai sellaisten ympärille, koska se aiheuttaa vaaran, että paikallinen infektio leviää. Pidä vähintään 5 cm:n etäisyys napaan.

Infuusionopeus

On suositeltavaa, että rHuPH20-komponentti annetaan vakionopeudella ja että IG 10 %:n antonopeutta ei suurenneta suositeltuja nopeuksia suuremmaksi erityisesti, jos potilas on juuri aloittanut HyQvia-hoidon.

rHuPH20-liuoksen koko annos infusoidaan ensin nopeudella 1–2 ml/min (tai 60–120 ml/h) infuusiokohtaa kohti tai sietokyvyn mukaan. 10 minuutin sisällä rHuPH20:stä, aloita koko IG 10 % -annoksen infusointi jokaiseen kohtaan samalla ihonalaisella neulasarjalla.

Seuraavia IG 10 %:n infuusionopeuksia suositellaan infuusiokohtaa kohden.

Taulukko 2: Suositellut IG 10 %:n infuusionopeudet infuusiokohtaa kohti

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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelemisestä ja käyttökuntoon saattamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

HyQvia-valmistetta ei saa antaa laskimoon tai lihakseen.

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

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

Tunnettu systeeminen yliherkkyys hyaluronidaasille tai rHuPH20:lle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää seuraavilla keinoilla:

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

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

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

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

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

Yliherkkyysoireet IG 10 %:lle

Todelliset yliherkkyysoireet ovat harvinaisia. Niitä voi ilmetä erityisesti potilailla, joilla on anti-IgA-vasta-aineita, ja heitä on hoidettava erityistä varovaisuutta noudattaen. Potilaita, joilla on anti-IgA-vasta-aineita ja joille hoito SCIg-valmisteella on ainoa vaihtoehto, tulee hoitaa HyQvia-valmisteella vain tarkassa seurannassa.

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

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

Yliherkkyysoireet rHuPH20:lle

Kaikki epäilyt allergisista tai anafylaksiaa muistuttavista reaktioista rHuPH20:n annon jälkeen edellyttävät välitöntä infuusion keskeytystä ja tarvittaessa vakiintunutta lääketieteellistä hoitoa.

Immunogeenisuus rHuPH20:lle

HyQvia-valmistetta saaville potilaille on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu kehittyneen ei-neutraloivia ja neutraloivia vasta-aineita rHuPH20-komponenttia vastaan. On mahdollista, että nämä vasta-aineet ristireagoivat endogeenisen hyaluronidaasin, jota tiedetään esiintyvän aikuisen miehen kiveksissä, lisäkiveksessä ja spermassa, kanssa. Kyseisten vasta-aineiden kliinisestä merkityksestä ihmisille ei ole tietoa (ks. kohta 4.8).

Tromboembolia

Immunoglobuliinien käyttöön on liitetty valtimoiden ja laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus, syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Potilaiden on oltava hyvin nesteytettyjä ennen immunoglobuliinien käyttöä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on tromboemboliatapahtumien tunnettuja riskitekijöitä (korkea ikä, hypertensio, diabetes mellitus tai aiempi verisuonisairaus tai tromboottisia episodeja, hankittu tai periytyvä trombofiliyasairaus, pitkiä immobilisointijaksoja, vaikea hypovolemia, veren viskositeettiä

lisäävä sairaus). Tarkkaile potilasta tromboosin merkkien ja oireiden varalta ja arvioi sellaisten potilaiden veren viskositeettia, joilla on hyperviskositeetin riski. Trombooseja voi esiintyä, vaikkei tunnettuja riskitekijöitä olisi.

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

Hemolyyttinen anemia

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

Aseptinen meningiittioireyhtymä (AMS)

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

AMS:ää voi esiintyä useammin suuriannoksen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä. Myyntiintulon jälkeisten tietojen perusteella aseptisen aivokalvontulehdusoireyhtymän esiintyminen ei korreloidu suurempiin annoksiin. Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää esiintyy enemmän naisilla.

Virheelliset tulokset serologisissa testeissä

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

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

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

Tarttuvat taudinaiheuttajat

Ihmisen normaali immunoglobuliini ja ihmisen seerumin albumiini (rHuPH20:n vakautusaine) on tuotettu ihmisen plasmasta. Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, infektiot estetään monilla menetelmillä. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit. Valmistuksessa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi-/poistomenetelmiä. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täydellisesti sulkea pois tarttuvien taudinaiheuttajien siirtymisriskiä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia sekä muita taudinaiheuttajia.

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

Vakuuttavien kliinisten todisteiden perusteella hepatiitti A tai parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana, ja on myös oletettavaa, että valmisteen vasta-ainesisältö vaikuttaa merkittävässä määrin virusturvallisuuteen.

Natriumsisältö

IG 10 % -komponentin voidaan sanoa olevan natriumiton. rHuPH20 sisältää seuraavan määrän (mg) natriumia per injektioipullo:

1,25 ml sisältää 5,0 mg natriumia.
2,5 ml sisältää 10,1 mg natriumia.
5 ml sisältää 20,2 mg natriumia.
10 ml sisältää 40,3 mg natriumia.
15 ml sisältää 60,5 mg natriumia.

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

Pediatriset potilaat

Mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuis- että lapsipotilaita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet

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

Pediatriset potilaat

Mainitut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuis- että lapsipotilaita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Yhdeksän naista, jotka olivat joskus saaneet HyQvia-hoitoa, osallistui prospektiiviseen, useassa tutkimuskeskuksessa tehtyyn kontrolloimattomaan, myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen raskausrekisteriin (tutkimus 161301). Kahdeksasta raskaudesta, joiden tulos oli tiedossa, kahdeksassa tapauksessa lapsi syntyi elävänä ja APGAR-pisteet olivat normaalit. Raskauteen tai synnytykseen liittyviä komplikaatioita ei todettu. Tähän lääkevalmisteseen liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu. Sitoutuvat tai neutraloivat anti-rHuPH20-vasta-aineet testattiin neljältä (4) äidiltä, eikä vasta-aineita havaittu.

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

rHuPH20:ta koskevia kehitys- ja lisääntymistoksikologisia tutkimuksia on tehty hiirillä ja kaniineilla. Anti-rHuPH20-vasta-aineisiin liittyviä haitallisia reaktioita ei havaittu koskien raskautta ja sikiönkehitystä. Näissä tutkimuksissa äidin rHuPH20:n vasta-aineita siirtyi kohdussa jälkeläiseen. Tämän lääkevalmisteeseen rHuPH20:ta sisältävän komponentin vasta-aineiden vaikutuksia ihmisen alkioon tai sikiönkehitykseen ei tällä hetkellä tunneta (ks. kohta 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tästä lääkevalmisteesta ei tällä hetkellä ole saatavilla hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä turvallisuustietoja.

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

Eläinkokeiden perusteella ei ole viitteitä rHuPH20:een liittyvistä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyspotentiaaliin annoksilla, joita IG 10 %:n fasilitoidussa infuusiassa annetaan (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jotkin tähän lääkevalmisteeseen liittyvät haittavaikutukset, kuten huimaus (ks. kohta 4.8), voivat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Jos potilaalla ilmenee hoidon aikana haittavaikutuksia, hänen on odotettava niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

IG 10 %

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

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

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

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

Tromboemboliareaktioita, kuten sydänlihaskinfarkti, halvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi, on havaittu harvoin annettaessa IVIg- ja SCIG-valmisteita.

rHuPH20

Myyntiintulon jälkeen yleisimpiä haittavaikutuksia ihon alle annetun rHuPH20:n osalta, samanlaisessa formulaatiossa nesteen tai lääkevalmisteen dispersiota ja absorbaatiota varten, ovat olleet lievät paikalliset infuusiokohdan reaktiot, kuten eryteema ja kipu. Turvotusta on ilmoitettu useimmin, kun ihon alle on annettu suuri nestemäärä.

rHuPH20:n vasta-aineet

Yhteensä 13 tutkimushenkilölle 83:sta, jotka osallistuivat keskeiseen PID-tutkimukseen, kehittyi vasta-aine, joka kykeni sitoutumaan rHuPH20:een vähintään kerran kliinisen tutkimuksen aikana. Nämä vasta-aineet eivät pystyneet neutraloimaan rHuPH20:tä. Temporaalista yhteyttä haittavaikutusten ja anti-rHuPH20-vasta-aineiden esiintymisen välillä ei voitu osoittaa. Haittavaikutusten esiintyvyys tai vaikeusaste ei kasvanut potilailla, joilla kehittyi vasta-aineita rHuPH20:lle.

Yhteensä 16 potilaalle 132 potilaasta, jotka saivat rHuPH20:tä, kehittyi sitoutuvia anti-rHuPH20-vasta-aineita vähintään kerran CIDP-tutkimuksissa, joihin sisältyi 196 potilasvuoden seuranta. Neutraloivia vasta-aineita ilmeni ohimenevästi yhdellä tutkimushenkilöllä yhdessä mittauksessa 3 vuoden seurantajakson aikana. Neutraloivien vasta-aineiden ilmenemisen yhteydessä ei havaittu teho- tai turvallisuushuolia.

Tarttuviin taudinaiheuttajiin liittyvät turvallisuustiedot ovat kohdassa 4.4.

Haittavaikutustaulukko

HyQvia-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 4 kliinisessä tutkimuksessa (160602, 160603, 160902 ja 161101), joihin osallistui 124 PID-potilasta ja joissa potilaat saivat yhteensä 3 202 infuusiota, sekä 2 kliinisessä tutkimuksessa (161403 ja 161505), joihin osallistui 100 CIDP-potilasta ja joissa potilaat saivat yhteensä 3 188 infuusiota.

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

Infuusiokohtainen esiintyvyys on luokiteltu seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on valittu toimeksiantajan arvion perusteella. Taulukossa on esitetty kaikki haittavaikutuksien ilmenemiset (ensimmäisen annoksen aikana tai sen jälkeen) riippumatta tutkijan arvioimasta yhteydestä. Analysointitarkoituksia varten tiettyjä suositeltavia termejä on yhdistetty.

Taulukko 3: HyQvia-valmisteella hoidetuilla potilailla raportoitujen haittavaikutusten yleisyys potilasta ja infuusiota kohden kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä valvonnassa.

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutukset	Esiintyvyys potilasta kohti	Esiintyvyys infuusiota kohti
Infektiot	Aseptinen meningiitti	Tuntematon	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Tuntematon	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Yleinen

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutukset	Esiintyvyys potilasta kohti	Esiintyvyys infuusiota kohti
	Huimaus	Yleinen	Melko harvinainen
	Migreeni	Yleinen	Melko harvinainen
	Vapina	Yleinen	Melko harvinainen
	Parestesia	Yleinen	Melko harvinainen
	Äkillinen aivoverenkiertohäiriö ja iskeeminen aivohalvaus	Melko harvinainen	Harvinainen
Sydän	Takykardia ja sinustakykardia	Yleinen	Melko harvinainen
Verisuonisto	Verenpaineen nousu ja korkea verenpaine	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Matala verenpaine	Yleinen	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Yleinen	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen
	Vatsakipu, ylä- ja alavatsan kipu ja arkuus	Hyvin yleinen	Yleinen
	Ripuli	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Oksentelu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Vatsan distensio	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Eryteema	Yleinen	Yleinen
	Kutina	Yleinen	Melko harvinainen
	Ihottuma, erytematoottinen, makulaarinen, makulopapulaarinen ja papulaarinen ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	Urtikaria	Yleinen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Nivelkipu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Raajakipu ja epämukava tunne raajoissa	Yleinen	Melko harvinainen
	Selkäkipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Nivelten jäykkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Muskuloskeletaalinen rintakipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Nivuskipu	Yleinen	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Hemosiderinuria	Yleinen	Harvinainen

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutukset	Esiintyvyys potilasta kohti	Esiintyvyys infuusiota kohti
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	• Paikalliset reaktiot (Yhteensä)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	- Infuusiokohdan epämukavuus, infuusiokohdan kipu, injektio­kohdan kipu, punktiokohdan kipu ja arkuus	Hyvin yleinen	Yleinen
	- Infuusiokohdan eryteema ja injektio­kohdan eryteema	Hyvin yleinen	Yleinen
	- Infuusiokohdan ödeema, injektio­kohdan ödeema, infuusiokohdan turvotus, injektio­kohdan turvotus sekä (paikallinen) turvotus	Hyvin yleinen	Yleinen
	- Infuusiokohdan kutina, injektio­kohdan kutina, pistos­kohdan kutina ja vulvovaginaalinen kutina	Hyvin yleinen	Yleinen
	- Infuusion liittyvä reaktio	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan mustelma, injektio­kohdan mustelma, infuusiokohdan hematooma, injektio­kohdan hematooma, infuusiokohdan verenvuoto ja verisuonen punktiokohdan mustelma	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan reaktio, injektio­kohdan reaktio ja punktiokohdan reaktio	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan patti, injektio­kohdan patti ja infuusiokohdan kyhmy	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan värjäytymä	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan ihottuma ja injektio­kohdan ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan kovettuma ja injektio­kohdan kovettuma	Yleinen	Melko harvinainen
	- Infuusiokohdan kuumotus	Yleinen	Harvinainen
	- Infuusiokohdan parestesia ja injektio­kohdan parestesia	Yleinen	Harvinainen
	- Infuusiokohdan tulehdus	Yleinen	Harvinainen
	- Kuumotus ja kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
	- Infuusiokohdasta tapahtuva vuoto	Tunte­maton	Tunte­maton
	- Influenssan kaltainen sairaus	Tunte­maton	Tunte­maton
	Heikkous, väsymys, letargia ja huonovointisuus	Hyvin yleinen	Yleinen
	Vilunväristykset	Yleinen	Melko harvinainen
	Ödeema, perifeerinen ödeema ja turvotus (systeeminen)	Yleinen	Melko harvinainen
	Paikallinen ödeema, perifeerinen turvotus ja ihoödeema	Yleinen	Melko harvinainen
	Painovoimainen ödeema, genitaalialueiden ödeema, kivespussin turvotus ja vulvovaginaalinen turvotus	Yleinen	Melko harvinainen

MedDRAn elinjärjestelmä-luokitus (SOC)	Haittavaikutukset	Esiintyvyys potilasta kohti	Esiintyvyys infuusiota kohti
	Polttava tunne	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Liikahikoilu	Yleinen	Harvinainen
Tutkimukset	Suora Coombsin koe positiivinen (mukaan lukien positiivinen Coombsin koe)	Yleinen	Harvinainen

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Yleisimpiä keskeisten kliinisten tutkimusten aikana havaittuja paikallisia reaktioita olivat infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan punoitus ja infuusiokohdan turvotus. Useimmat paikallisista reaktioista olivat lieviä ja itsestään rajoittuvia. PID-tutkimuksissa paikalliset haittavaikutukset olivat 2 tapauksessa vaikea-asteisia (infuusiokohdan kipu ja infuusiokohdan turvotus), ja CIDP-tutkimuksissa 4 tapausta oli vaikea-asteisia (infuusiokohdan ekstravasaatio, infuusiokohdan tulehdus, infuusiokohdan kutina ja infuusiokohdan reaktio). PID-tutkimuksissa ilmeni 2 tapauksessa ohimenevä genitaalialueiden turvotus, joista toinen katsottiin vaikea-asteiseksi. Tapaukset johtuivat lääkevalmisteen diffuusiosta vatsan infuusiokohdasta. CIDP-tutkimuksissa ilmeni yksi lievä genitaalialueiden turvotus (siittimen turvotus). Sellaisia ihomuutoksia ei havaittu, jotka eivät hävinneet kliinisen tutkimuksen aikana.

Pediatriset potilaat

PID

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

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

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

CIDP

HyQvia-valmistetta ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa CIDP:tä sairastavilla lapsilla tai nuorilla potilailla (0–18-vuotiailla).

Iäkkäät potilaat

Primaarinen immuunivajaus

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin (EU 161302, US 161406) osallistui 15 ja 77 iästä tutkittavaa. Kaiken kaikkiaan yli 65-vuotiailla ja 18–65-vuotiailla PID-potilailla ei havaittu keskenään merkitseviä turvallisuuseroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immuuniseerumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, ihmisen normaali immunoglobuliini ekstravaskulaariseen käyttöön, ATC-koodi: J06BA01.

Vaikutusmekanismi

IG 10 % -komponentti tuottaa tämän lääkevalmisteen hoitovaikutuksen. rHuPH20 edistää IG 10 %:n dispersiota ja absorptiota.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG), johon kuuluu laaja kirjo opsonoivia ja neutraloivia vasta-aineita tartunnanaiheuttajia vastaan. Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää normaaliväestössä esiintyviä IgG-vasta-aineita. Se valmistetaan yleensä ihmisplasmapoolista, jossa on vähintään 1 000 luovuttajaa. Sen IgG-alaluokkien jakauma on läheisesti suhteessa ihmisen luontaiseen plasmaan. Riittävät ihmisen normaalin immunoglobuliinin annokset voivat palauttaa poikkeavan pienet IgG-pitoisuudet normaalille vaihteluvälille. Vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa, mutta siihen liittyy immuunivastetta muuntavia vaikutuksia.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on liukoinen rekombinanttimuoto ihmisen hyaluronidaasista, joka lisää ihonalaisen kudoksen läpäisevyyttä väliaikaisella hyaluronaanin depolymerisaatiolla. Hyaluronaani on polysakkaridi, jota löytyy sidekudoksen soluväliaineesta. Sen depolymerisoi luontaisesti esiintyvä hyaluronidaasientsyymi. Toisin kuin soluväliaineen stabiilit rakenteelliset komponentit, hyaluronaanin vaihtuvuus on hyvin nopea; sen puoliintumisaika on noin 0,5 päivää. HyQvia-valmisteen sisältämä rHuPH20 toimii paikallisesti. Hyaluronidaasin vaikutukset ovat ohimeneviä, ja ihonalaisen kudoksen läpäisevyys palautuu 24–48 tunnin sisällä.

Kliininen teho ja turvallisuus

PID

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

Tutkimuksen tulokset osoittivat varmistettujen, akuuttien, vakavien bakteeri-infektioiden esiintyvyydeksi vuodessa 0,025 HyQvia-hoidon aikana (yksipuolisen 99 %:n luottamusvälin yläraja 0,046). Infektioiden määrä oli pienempi HyQvia-valmisteen annon aikana kuin niiden 3 kuukauden aikana, jolloin potilaat saivat laskimoon IG 10 %:a: Vuosittaisen koko infektiomäärän piste-estimaatti oli 2,97 (95 %:n CI: 2,51–3,47) HyQvia-valmisteen osalta ja 4,51 (95 %:n CI: 3,50–5,69) IG 10 % -laskimoinfuusioiden osalta.

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

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

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

Tutkimus 161302 (EU):

Tämä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus, jossa arvioitiin HyQvia-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuutta kyseisellä valmisteella hoidetuilla potilailla, kesti noin 6 vuotta. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 111 aikuista potilasta. Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 46,2 (keskihajonta [SD] = 14,69) vuotta ja 14,2 % (n = 15) potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Yli puolet potilaista oli naisia (n = 60, 56,6 %), joista 56,7 % voi tulla raskaaksi. Tämä tutkimus vahvistaa HyQvia-valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin.

Tutkimus 161406 (US):

Tämä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus, jossa arvioitiin HyQvia-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuutta, kesti noin 6 vuotta. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 253 aikuista PID-potilasta. Iän mediaani oli 57,0 vuotta; 30,4 % (n = 77) oli vähintään 65-vuotiaita. Potilaista 79,1 % (n = 200) oli naisia, joista 22,5 % (n = 45) voi tulla raskaaksi. Tämä tutkimus vahvistaa HyQvia-valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin.

CIDP

Tutkimus 161403 (ADVANCE-1):

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 132 aikuista CIDP-potilasta, arvioitiin HyQvia-valmisteen tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä uusiutumista ehkäisevänä ylläpitohoitona, joka mahdollistaa täyden hoitoannoksen omatoimisen infuusion 2–4 viikon välein. Tutkimukseen mukaan otetuilla, seulontahetkellä ≥ 18 -vuotiailla (mies- tai naispuolisilla) tutkittavilla oli dokumentoitu varma tai todennäköinen CIDP-diagnoosi vuoden 2010 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) -kriteerien mukaan. Kaikki mukaan otetut tutkittavat olivat aiemmin saaneet vasteen IgG-hoitoon (neurologisten oireiden ja puutosten osittainen tai täydellinen häviäminen), ja he olivat saaneet vakaa-annoksista IVIg-hoitoa laskimoon vähintään 12 viikon ajan ennen seulontaa annosvälillä, joka vastaa kumulatiivista laskimoon annettavaa kuukausiannosta 0,4–2,4 g/kg. Ensisijaisena päätetapahtumana oli niiden tutkittavien osuus, joilla tauti uusiutui; määritelmänä oli ≥ 1 pisteen nousu suhteessa ihon alle annettavaa hoitoa edeltävään lähtöpistemäärään kahdessa peräkkäisessä vakioidussa INCAT (inflammatory neuropathy cause and treatment) -arviointiasteikon pistemäärässä, jotka oli saatu alle seitsemän päivän välein. Ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä, hyödyntämällä asianmukaisia *post hoc* -strategioita (moninkertainen imputointi) ottamaan huomioon muut samanaikaiset tapahtumat ja puuttuvat mittaustulokset, paljasti taudin uusiutumisasteen olevan HyQvia-ryhmässä 15,5 % (95 %:n CI: 8,36–26,84) ja lumeryhmässä 31,7 % (95 %:n CI: 21,96–43,39). Hoitojen välinen ero oli -16,2 (95 %:n CI: -29,92 – -1,27) HyQvian eduksi.

Pediatriset potilaat

PID

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

Lääkevalmistetta arvioitiin vaiheen 4 kontrolloimattomassa monikeskustutkimuksessa 42 pediatrisella tutkittavalla (ikä 2 – < 18 vuotta), jotka olivat saaneet aiemmin immunoglobuliinihoitoa. Mitään uusia turvallisuushuolia ei havaittu primaarista immuunivajausta (PID) sairastavilla pediatrisilla tutkittavilla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset HyQvia-valmisteen käytöstä PID:n hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä korvaushoidon mallina (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

CIDP

HyQvia-valmistetta ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa CIDP:tä sairastavilla lapsilla tai nuorilla potilailla (0–18-vuotiailla).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun HyQvia-valmistetta annetaan PID-potilaiden ihon alle, seerumin IgG-huippupitoisuudet saavutetaan saajan verenkierrossa noin 3–5 päivän jälkeen.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

PID

HyQvia-valmisteen farmakokinetiikkaa (FK) arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa (160601, 160602 ja 160603), joihin osallistui vähintään 12 vuoden ikäisiä PID-potilaita. Kliinisten PID-tutkimusten tiedot osoittavat, että seerumin IgG-minimipitoisuuksia voidaan pitää yllä annoksilla 320–1 000 mg/kg/4 viikkoa annettuna 3 tai 4 viikon välein.

Farmakokineettiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa verrattuna samasta tutkimuksesta saatuihin IG 10 %:n laskimoinfuusiotietoihin.

Taulukko 4: HyQvia-valmisteen farmakokineettiset parametrit verrattuna IG 10 %:n laskimoinfuusioon

Parametri	HyQvia Mediaani (95 %:n CI) N = 60	IVIG, 10 % Mediaani (95 %:n CI) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4–11,2)	10,1 (9,5–10,9)
AUC/viikko [g*päivät/l]	90,52 (83,8–98,4)	93,9 (89,1–102,1)
T _{max} [päivää]	5,0 (3,3–5,1)	0,1 (0,1–0,1)
Ilmeinen puhdistuma tai puhdistuma [ml/kg/vrk]	1,6 (1,4–1,79)	1,4 (1,2–1,4)
Terminaalinen puoliintumisaika [päivää]	45,3 (41,0–60,2)	35,7 (32,4–40,4)

CIDP

HyQvia-valmisteen koko farmakokineettistä profiilia ei arvioitu kliinisessä tutkimuksessa (161403) CIDP-potilailla, joiden ikä oli vähintään 18 vuotta. Vain kokonais-IgG:n minimipitoisuudet seerumissa arvioitiin koko tutkimuksen ajan. Kaiken kaikkiaan kokonais-IgG:n minimipitoisuudet seerumissa pysyivät HyQvia-hoitojaksojen aikana vakaina. Tutkittavilla, joilla tauti uusiutui ja jotka vaihtoivat IVIg-hoitoon (n = 6), kokonais-IgG:n minimipitoisuudet seerumissa pysyivät niin ikään vakaina koko HyQvia- tai IVIg-hoitojakson ajan.

Kokonais-IgG:n minimipitoisuuksien mediaani seerumissa oli CIDP-potilailla noin 40 % suurempi kuin PID-potilailla.

Pediatriiset potilaat

PID

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

CIDP

HyQvia-valmistetta ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa CIDP:tä sairastavilla lapsilla tai nuorilla potilailla (0–18-vuotiailla).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmiselimestön normaaleja ainesosia.

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

Pitkäkestoisia, rHuPH20:n karsinogeenista tai mutageenista vaikutusta arvioivia eläinkokeita ei ole tehty. Hiirillä, kaniineilla ja cynomolgus-apinoilla, jotka altistuivat rHuPH20:een ja lajispesifiin hyaluronidaasiin sitoutuville vasta-aineille, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haitallisia reaktioita. Peruuntuvia hedelmällisyysvaikutuksia on havaittu uros- ja naarasmarsuilla, jotka on immunisoitu tuottamaan vasta-aineita hyaluronidaasille. Hyaluronidaasin vasta-aineet eivät kuitenkaan vaikuttaneet hiirten, kaniinien, lampaiden tai cynomolgus-apinan lisääntymiseen immunisaation jälkeen. rHuPH20:een sitoutuvien vasta-aineiden vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IG, 10 %) sisältävä injektioipullo

Glysiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20) sisältävä injektiopullo

Natriumkloridi
Dinatriumvetyfosfaatti
Ihmisen albumiini
Etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA) -dinatrium
Kalsiumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäättyä.
Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IG, 10 %) sisältävä injektiopullo

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

Rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20) sisältävä injektiopullo

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

Pakkauskoko:

Yksi IG 10 %:ta sisältävä injektiopullo ja yksi rHuPH20:tä sisältävä injektiopullo kahden injektiopullon yksikössä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

IG 10 % on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. rHuPH20 on kirkas ja väritön liuos.

Tämä lääkevalmiste koostuu kahdesta injektiopullosta. Molemmat injektiopullot on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia, ei saa käyttää.

Ei saa ravistaa.

HyQvia-valmisteen komponentteja ei saa sekoittaa ennen antamista.

Aukollisia injektiopullon käyttölaitteita ei saa käyttää rHuPH20:n ottamiseen injektiopulloista.

HyQvia-valmisteen valmistelussa ja annossa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Mikäli halutun infuusioannoksen saavuttamiseen tarvitaan useampi kuin yksi injektiopullo IG 10 %:a tai rHuPH20:tä, IG 10 % ja/tai rHuPH20 on valmistettava erikseen sopivissa liuossäiliöissä ennen antamista. Osittain käytetyt injektiopullot on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

- **Erän virallinen vapauttaminen**

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

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

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

Lääkärin koulutusmateriaalit:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisen opas.

Terveydenhuollon ammattilaisen opas:

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

Potilaan tietopaketti:

- pakkausseloste
- potilaan / potilaan hoitajan opas
- infuusiopäiväkirja

- **Potilaan / potilaan hoitajan opas:**
 - Yksityiskohtainen, vaiheittainen kuvaus HyQvia-infuusion asianmukaisesta valmistelusta ja oikeasta antotekniikasta
 - Yksityiskohtainen kuvaus infuusion antamisesta itse ja HyQvia-infuusion antamisesta mekaanisella ja elektronisella lääkeannostelijalla
 - Kuvaus HyQvia-valmisteen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä, kuten: infuusiokohdan paikalliset reaktiot ja allergistyyppiset yliherkkyysoireet (merkit ja oireet)
 - Suositukset HyQvia-hoitoon liittyvien mahdollisten haittavaikutusten hoidosta ja siitä, milloin on otettava yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen
 - Huomautus siitä, että haittavaikutusten raportointi on tärkeää, sekä ohjeet niiden raportointiin
 - Verkkosivustolla on klikattavia animaatioita, joissa antoprosessi käydään potilaan kanssa läpi vaihe vaiheelta

- **Infuusiopäiväkirja:**
 - Infuusiopäiväkirjaan kirjataan kellonaika, päiväys, annos, infuusiokohdan sijainti ja kaikki potilaalla mahdollisesti esiintyvät reaktiot
 - Infuusiopäiväkirja sisältää myös kuvauksen tarvittavista varotoimista, joilla minimoidaan HyQvia-valmisteen käyttöön liittyvät mahdolliset haittavaikutukset
 - Infuusiopäiväkirja helpottaa potilaan terveydentilan säännöllistä seuranta ja terveydenhuollon ammattilaisen kanssa käytäviä keskusteluja

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos, ihon alle

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

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HyQvia 100 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HyQvia 100 g/ml infuusioneste ihon alle
ihmisen normaali immunoglobuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste ihon alle.

1 injektiopullo

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Infusoi toisena.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

Infusoi toisena.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 g / 25 ml

6. MUUTA

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HyQvia-infuusioneste ihon alle
hyaluronidaasi
Vain ihon alle.

2. ANTOTAPA

Infusoi ensin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. MUUTA

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HyQvia-infuusioneste ihon alle
hyaluronidaasi
Vain ihon alle.

2. ANTOTAPA

Infusoi ensin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,25 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä HyQvia on ja mihin sitä käytetään

Mitä HyQvia on

HyQvia sisältää 2 infuusionestettä, liuosta, annettavaksi (tiputuksena) ihon alle. Se toimitetaan pakkauksessa, jossa on

- yksi injektiopullo 10 %:sta ihmisen normaalia immunoglobuliinia (vaikuttava aine)
- yksi injektiopullo rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (aine, joka auttaa 10 %:sta ihmisen normaalia immunoglobuliinia pääsemään vereesi).

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

Miten HyQvia toimii

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on proteiini, joka helpottaa immunoglobuliinien infusoimista (tiputuksena) ihon alle sekä sitä, että ne saavuttavat verenkiertosi.

Immunoglobuliini-injektiopullon sisältö on valmistettu terveiden ihmisten verestä. Immunoglobuliineja muodostuu ihmiselimistön immuunijärjestelmässä. Ne auttavat elimistöä torjumaan bakteerien ja virusten aiheuttamia infektioita sekä ylläpitämään immuunijärjestelmän tasapainoa (tätä kutsutaan immuunivasteen muuntamiseksi). Lääke toimii samalla tavalla kuin veressä luontaisesti esiintyvät immunoglobuliinit.

Mihin HyQvia-valmistetta käytetään

Korvaushoito aikuisille ja lapsille (0–18-vuotiaat)

HyQvia-valmistetta käytetään potilaille, joilla on heikko immuunijärjestelmä ja riittämättömästi vasta-aineita veressä ja jotka saavat usein infektioita, mukaan lukien seuraavat ryhmät:

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

HyQvia-valmisteen säännölliset ja riittävät annokset voivat suurentaa veren poikkeavan pienet immunoglobuliinipitoisuudet normaaleiksi (korvaushoito).

Immunomodulatorinen hoito aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaat)

HyQvia-valmistetta käytetään aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille), joilla on krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP), eräs autoimmuunisairaus. CIDP:lle on tunnusomaista ääreishermoston pitkäaikainen tulehdus, joka aiheuttaa lihasten heikkoutta ja/tai puutumista lähinnä jaloissa ja käsivarsissa. Elimistön oman puolustusjärjestelmän arvellaan hyökkäävän ääreishermostoa vastaan ja aiheuttavan näin hermovaurioita ja tulehduksen. HyQvia-valmisteen sisältämien immunoglobuliinien ajatellaan osaltaan suojaavan hermoja immuunijärjestelmän aiheuttamilta vaurioilta.

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

Älä injektoida tai infusoi HyQvia-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät HyQvia-valmistetta.

- ▶ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle ennen hoitoa, jos mikä tahansa seuraavista tilanteista koskee sinua:
- Sinä voit tai lapsesi voi olla allerginen immunoglobuliineille tietämättä sitä. Allergiset reaktiot, kuten äkillinen verenpaineen lasku tai anafylaktinen sokki (nopea verenpaineen lasku ja muut oireet, kuten kurkun turvotus, hengitysvaikeudet ja ihottuma), ovat harvinaisia, mutta niitä esiintyy ajoittain, vaikka sinulla ole aiemmin ollut ongelmia samanlaisten hoitojen kanssa. Sinulla on suurempi allergisten reaktioiden vaara, jos sinulla on sekä IgA-puutos että anti-IgA-vasta-aineita. Näiden allergisten reaktioiden merkkejä ja oireita ovat
 - huimaus tai pyörtyys
 - ihottuma ja kutina, suun tai kurkun turvotus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna
 - epänormaali syke, rintakipu, huulten tai sormien tai varpaiden sinisyys
 - näön sumentuminen.

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

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (HY) sisältävän infuusion ja sen jälkeen immunoglobuliini (IG) -infuusion hitaasti ja seuraa sinua tarkasti ensimmäisen infuusion aikana, jotta mahdolliset allergiset reaktiot voidaan havaita ja hoitaa välittömästi.

- Lääkäri toimii erityisen varoen, jos olet ylipainoinen, olet ikääntynyt, sinulla on diabetes, olet ollut pitkään vuoteenoma, sinulla on korkea verenpaine, verimääräsi on epänormaalin pieni (hypovolemia), sinulla on verisuoniin liittyviä ongelmia (verisuonitauti), veren hyytymistäipumuksesi on lisääntynyt (trombofilia tai tromboositapahtumia) tai sinulla on sairaus tai tila, jonka vuoksi veresi paksuuntuu (veren viskositeetti on tavanomaista suurempaa). Näissä tilanteissa immunoglobuliinit voivat suurentaa riskiä saada sydänkohtaus (sydäninfarkti), aivohalvaus, keuhkoverihyytymiä (keuhkoveritulppa) tai alaraajan verisuonitukos, vaikkakin nämä ovat hyvin harvinaisia.
 - ▶ Jos huomaat infuusion aikana minkä tahansa näistä merkeistä ja oireista, mukaan lukien hengenahdistus, kipu, raajan turvotus ja rintakipu, kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle. Hän päättää, hidastetaanko infuusionopeutta vai lopetetaanko infuusio kokonaan.

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua tarkasti infuusioiden aikana, jotta mahdolliset tromboemboliset tapahtumat voidaan todeta ja hoitaa välittömästi.

- Saat tätä lääkettä suurena annoksena joko yhtenä tai kahtena päivänä, ja jos veriryhmäsi on A, B tai AB ja sinulla on tulehduksellinen perussairaus. Näissä tilanteissa on useasti ilmoitettu immunoglobuliinien lisäävän punasolujen hajoamisen (hemolyysin) riskiä.
- Immunoglobuliinihoidon yhteydessä on ilmoitettu aivoja ja selkäydintä ympäröivien kalvojen tulehdusta (aseptista meningiittioireyhtymää).
 - ▶ Jos huomaat infuusion jälkeen minkä tahansa näistä merkeistä ja oireista, mukaan lukien voimakas päänsärky, niskan jäykkyys, uneliaisuus, kuume, valonarkuus, pahoinvointi ja oksentelu, kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Lääkäri päättää, ovatko lisäkokeet tarpeen ja onko HyQvia-hoitoa aiheutta jatkua.

Infuusionopeus

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

Seuranta infuusion aikana

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin, jos

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

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

Kotihoito

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

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

Paikallisten infektioiden leviäminen

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

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

Vaikutukset verikokeisiin

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

- ▶ Kerro lääkärille HyQvia-hoidostasi ennen mitään verikokeita.

Tietoa HyQvia-valmisteen lähdemateriaalista

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

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

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

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

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

- ▶ Aina kun käytät HyQvia-valmistetta, kirjaa seuraavat tiedot infuusiopäiväkirjaan:
 - valmisteen nimi
 - antopäivämäärä
 - lääkkeen eränumero
 - injektioitu määrä, virtausnopeus, infuusiokohtien määrä ja sijainti.

Lapset ja nuoret

Korvaushoito

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

Immunomodulatorinen hoito CIDP-potilaille

HyQvia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu CIDP:tä sairastavilla lapsilla ja nuorilla (0–18-vuotiailla).

Muut lääkevalmisteet ja HyQvia

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

Rokotteet

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

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

- Kerro rokottavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle HyQvia-hoidostasi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tiedot rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin pitkäkestoisen käytön vaikutuksista raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ovat vähäisiä. HyQvia-valmistetta saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana vasta lääkärin kanssa käydyn keskustelun jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

HyQvia sisältää natriumia

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

3. Miten HyQvia-valmistetta käytetään

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

HyQvia on annettava infuusiona ihon alle.

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

Annostus

Korvaushoito

Lääkäri laskee sinulle oikean annoksen painosi, mahdollisesti saamasi aiemman hoidon ja hoitoon esiintyvän vasteesi perusteella. Suositeltu aloitusannos on sellainen, jossa vaikuttavaa ainetta annetaan 400–800 mg/kg/kuukausi. Alussa saat neljänneksen tästä annoksesta 1 viikon välein. Annos suurennetaan asteittain suuremmaksi 3–4 viikon välein seuraavissa infuusioissa. Joskus lääkäri voi suositella, että suuremmat annokset jaetaan ja annetaan 2 kohtaan samalla kertaa. Lääkäri voi myös muuttaa annostasi hoitovasteesi perusteella.

Immunomodulatorinen hoito

Hoitava lääkäri laskee oikean annoksen mahdollisen aiemmin saamasi hoidon ja hoitovasteesi perusteella. Hoito alkaa yleensä 1 tai 2 viikon kuluttua viimeisestä immunoglobuliini-infuusiostasi laskennallisella viikkoannoksella, joka annetaan ihon alle (subkutaanisesti). Hoitava lääkäri saattaa säätää annosta ja antoväliä hoitovasteesi mukaan.

Jos suurin sallittu päivittäinen kokonaisannos (> 120 g) ylittyy tai jos et siedä immunoglobuliinin infuusiomäärää, voidaan annos jakaa osiin useammalle päivälle siten, että annosten välissä on 48–72 tuntia. Näin annokset ehtivät imeytyä kunnolla. Hyaluronidaasin annos tulee myös jakaa vastaavalla tavalla.

Hoidon aloittaminen

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

Kotihoito

Älä käytä HyQvia-valmistetta kotona, ennen kuin olet saanut ohjeet ja koulutuksen terveydenhuollon ammattilaiselta.

Sinulle neuvotaan seuraavat asiat:

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

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

Seuraavia IG 10 %:n infuusionopeuksia suositellaan infuusiokohtaa kohden:

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

Edellä olevat infuusionopeudet koskevat yksittäistä infuusiokohtaa. Jos potilas tarvitsee 2 tai 3 infuusiokohtaa, infuusionopeuksia voidaan säätää vastaavasti (eli kaksin- tai kolminkertaistaa lääkeannostelijan enimmäisinfuusionopeuden mukaan).

Jos infuusiokohdassa ilmenee vuotoa

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

Jos käytät enemmän HyQvia-valmistetta kuin sinun pitäisi



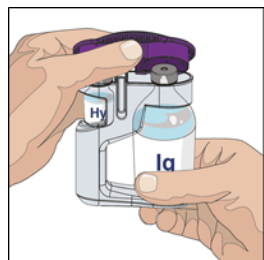
Jos epäilet, että käytit enemmän HyQvia-valmistetta kuin sinun pitäisi, keskustele mahdollisimman pian lääkärin kanssa.

Jos unohdat käyttää HyQvia-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista HyQvia-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos epäilet, että annos on jäänyt välistä, keskustele mahdollisimman pian lääkärin kanssa.

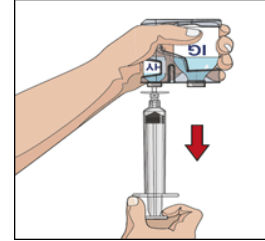
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Tarkat käyttöohjeet on annettu seuraavassa kappaleessa.

<p>1. Poista HyQvia-valmiste laatikosta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anna injektiopullojen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Tämä voi viedä jopa 60 minuuttia. Älä käytä lämmityslaitteita, kuten mikroaaltouunia. • Älä lämmitä tai ravista HyQvia-valmistetta. • <i>Tarkista jokainen HyQvia-injektiopullo ennen sen käyttämistä:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Viimeinen käyttöpäivämäärä: Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. • Väri: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin pitäisi olla kirkas ja väritön. ○ 10 %:sen ihmisen normaalin immunoglobuliinin pitäisi olla kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen. ○ Jos jompikumpi neste on sameaa tai siinä on hiukkasia, älä käytä sitä. • Korkki: Kahden injektiopullon yksikössä on violetti suojakorkki. Älä käytä valmistetta, jos siinä ei ole korkkia. 	
<p>2. Kerää kaikki tarvittavat välineet: Kerää <i>kaikki infuusiossasi</i> tarvitsemasi välineet. Välineitä ovat kahden injektiopullon yksiköt HyQvia-valmistetta, infuusiovälineet (ihon alle sijoitettava neula, liuossäiliö (pussi tai ruisku), steriili puhdas laastari ja teippi, infuusioletkusto, lääkkeenottokanyyli, ruiskut, sideharso ja teippi), riskijäteastia, lääkeannostelija ja infuusiopäiväkirja sekä muut tarvikkeet tarpeen mukaan.</p>	
<p>3. Valmistele puhdas työskentelyalue.</p>	
<p>4. Pese kädet: Pese kätesi huolellisesti. Ota kaikki kerätyt materiaalit ja avaa ne lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaan.</p>	
<p>5. Avaa HyQvia-valmisteen kahden injektiopullon yksikkö (tai yksiköt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poista violetti suojakorkki (tai violetit suojakorkit) ja varmista, että injektiopullojen siniset korkit on poistettu. Jos ne eivät ole, poista siniset korkit manuaalisesti, jotta injektiopullojen tulpat tulevat esiin. • Valmistaudu siirtämään HyQvia-valmisteen rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävä komponentti pyyhkimällä kumpikin tulppa alkoholilla kostutetulla puhdistuslapulla, mikäli niin ohjeistetaan, ja anna kuivua ilmassa (vähintään 30 sekuntia). 	

6. Valmistelet rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin injektiopullo (HY):

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



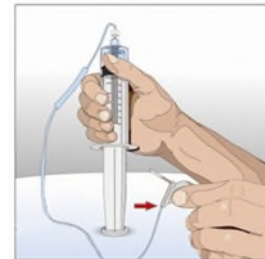
7. Valmistelet neulasarja käytettäväksi rekombinantin ihmisen hyaluronidaasiannoksen (HY) kanssa:

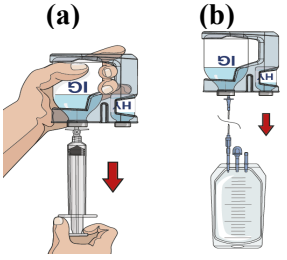
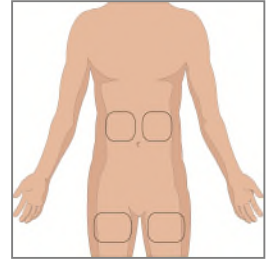
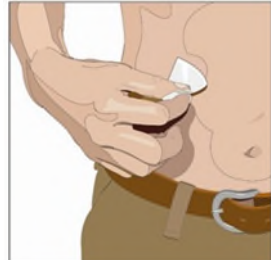

JOS HY annetaan työntömenetelmällä:

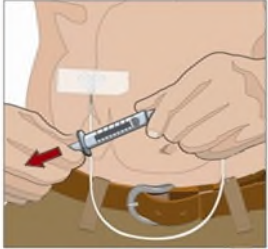
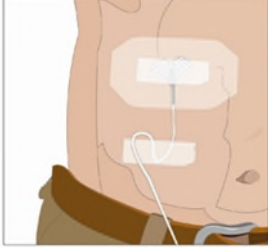
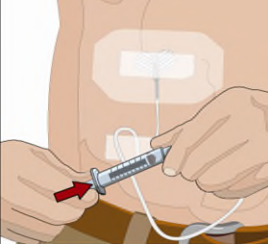


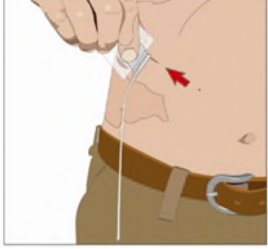
- Kiinnitä rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia sisältävä ruisku neulasarjaan.
- Poista ilma painamalla pienemmän ruiskun mäntää ja täytä neulasarja neulan siivekkeihin asti rekombinantilla ihmisen hyaluronidaasilla.
 - *Huomautus:* Lääkäri tai sairaanhoitaja voi suositella Y-liittimen tai muun neulasarjakokoonpanon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

JOS HY annetaan läikeannostelijalla:

- Kiinnitä rekombinantilla ihmisen hyaluronidaasilla (HY) täytetty ruisku infuusioletkustoon ja kiinnitä neulasarja.
- Poista ilma painamalla ruiskun (koko voi vaihdella suuremman määrän vuoksi) mäntää ja täytä infuusioletkusto ja neulasarja neulan siivekkeihin asti rekombinantilla ihmisen hyaluronidaasilla.



<p>8. Valmistele 10 %:nen ihmisen normaali immunoglobuliini-injektiopullo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valmistaudu siirtämään HyQvia-valmisteen 10 %:sta ihmisen immunoglobuliinia sisältävä komponentti pyyhkimällä kumpikin tulppa erillisellä alkoholipyyhkeellä, mikäli niin ohjeistetaan, ja anna kuivua (vähintään 30 sekuntia). • HyQvia-valmisteen 10 % ihmisen normaali immunoglobuliini voidaan infusoida joko <ul style="list-style-type: none"> o siirtämällä injektiopullojen sisältö joko suurempaan ruiskuun (a) tai infuusiopussiin (b) lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti käytettävän lääkeannostelijan mukaan tai käyttämällä sisältö suoraan IG-injektiopullost. Aseta infuusioletkuston piikki tai piikki ja tyhjennysneula 10 %:sen ihmisen normaalin immunoglobuliinin injektiopulloon (-pulloihin). Täytä infuusioletkusto ja aseta se sivuun, kunnes rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on annettu. • Jos tarvitset koko annokseen enemmän kuin yhden injektiopullon, työnnä piikki seuraaviin injektiopulloihin, kun ensimmäisen injektiopullon sisältö on annettu kokonaan. 	 <p>The diagram illustrates two methods of administering the medication. Part (a) shows a hand holding a syringe and drawing liquid from a vial. Part (b) shows a vial connected to an infusion set, which is then connected to a larger infusion bag.</p>
<p>9. Valmistele lääkeannostelija: Noudata valmistajan ohjeita lääkeannostelijan valmistelusta.</p>	
<p>10. Valmistele infuusiokohta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valitse infuusiokohta (tai -kohdat) joko keski- tai ylävatsasta tai reidestä. Katso kuvasta infuusiokohtien sijainnit. <ul style="list-style-type: none"> o Valitse kohdat vastakkaisilta puolilta kehoa, jos sinua on neuvottu infusoimaan kahteen kohtaan yli 600 ml:n annokset. o Jos käytät kolmea infuusiokohtaa, niiden on oltava 10 cm:n etäisyydellä toisistaan. • Vältä luualueita, näkyviä verisuonia, arpia ja tulehtuneita tai infektoituneita alueita. • Vaihda infuusiokohtaa valitsemalla vastakkaiset puolet kehosta tulevissa infuusioissa. • Jos lääkäri tai sairaanhoitaja niin neuvoo, puhdista infuusiokohdat alkoholipyyhkeellä. Anna kuivua (vähintään 30 sekuntia). 	  <p>The top illustration shows a human torso with two rectangular boxes on the upper abdomen and two on the thighs, indicating the recommended sites for intravenous infusion. The bottom illustration shows a close-up of a person's abdomen with a hand pointing to the recommended site for intravenous infusion.</p>
<p>11. Neulan asettaminen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poista neulansuojus. Tartu tukevasti ihoon ja purista ainakin 2 – 2,5 cm sormien väliin. • Työnnä neulaa siivekkeisiin asti nopealla liikkeellä suoraan ihoon 90 asteen kulmassa. Neulan siivekkeiden pitäisi asettua ihoa vasten. • Kiinnitä neula paikoilleen steriilillä teipillä. • Toista tämä vaihe, jos sinulla on toinen tai kolmas infuusiokohta. 	<p>90 asteen kulmassa ihoon</p>  <p>The illustration shows a close-up of a person's abdomen with a hand holding a needle and inserting it into the skin at a 90-degree angle. The needle is shown entering the skin and the wings are shown spreading against the skin.</p>

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset

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

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

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

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

Paikalliset reaktiot infuusiokohdassa (mukaan lukien kaikki seuraavassa luetellut infuusiokohdan reaktiot). Nämä reaktiot yleensä häviävät muutamassa päivässä.

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

- päänsärky
- pahoinvointi
- vatsakipu / vatsan arkuus
- ihon punoitus (eryteema)
- infuusiokohdan reaktiot, mukaan lukien kipu, epämukavuus, arkuus, punoitus, turvotus ja kutina
- kuumotus, kuume
- heikkous (astenia), väsymys, tarmottomuus (letargia) ja yleinen huonovointisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvyys enintään 1 infuusiossa 100:sta):

- huimaus
- migreeni
- puutumisen, kihelmöinnin tai pistelyn kaltaiset tuntemukset (parestesia)

- vapina
- sydämen tiheälyöntisyys (takykardia)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- mahan turvotus (vatsan pingotus)
- ripuli
- oksentelu
- ihottuma
- kutina
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- lihaskipu (myalgia)
- nivelkipu (artalgia)
- selkäkipu
- raajakipu (mukaan lukien epämukava tunne raajoissa)
- lihaksissa ja luustossa tuntuva kipu rintakehän alueella (muskuloskeletaalinen rintakipu)
- nivelten jäykkyys
- infuusiokohdan reaktiot (esim. värjäytymä, mustelma, punoitus [verenpurkauma], verenvuoto, verisuonen puhkeaminen, patti (kyhmy), kovettuma, turvotus, vilunväristykset, polttava tunne, ihottuma)
- sukupuolielinten turvotus.

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvyys enintään 1 infuusiosta 1 000:sta):

- aivohalvaus
- matala verenpaine (hypotensio)
- hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
- nivuskipu
- virtsan ruskea väri (hemosiderinuria)
- liihakiloilu (hyperhidroosi)
- infuusiokohdan tulehdus
- infuusiokohdan kuumotus
- puutumisen, kihelmöinnin tai pistelyn kaltaiset tuntemukset infuusiokohdassa (infuusiokohdan parestesia)
- positiivinen Coombsin koe.

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- aivo- ja selkäydinkalvojen tulehdus (aseptinen meningiitti)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- infuusiokohdasta tapahtuva vuoto
- influenssan kaltainen sairaus (vilustumista muistuttava sairaus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. HyQvia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Ei saa ravistaa.

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Avaamisen jälkeen injektiopulloihin jäänyt käyttämätön liuos on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä HyQvia sisältää

HyQvia on kahden injektiopullon yksikkö, jossa on

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

Yhden injektiopullon sisältö on kuvattu alla:

1. Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi

Tämä injektiopullo sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia.

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

2. 10 %:nen ihmisen normaali immunoglobuliini

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

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

Tässä injektiopullossa muut aineet ovat glysiini ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

HyQvia 100 mg/ml infuusioneste, liuos, ihon alle

HyQvia toimitetaan pakkauksena, jossa on

- yksi lasinen injektiopullo rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia ja
- yksi lasinen injektiopullo 10 %:sta ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi on kirkas ja väritön liuos.

10 %:nen ihmisen normaali immunoglobuliini on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
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

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.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 hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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