

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

HyQvia 100 mg/ml otopina za infuziju za supkutanu primjenu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Imunoglobulin normalni, ljudski (s.c. Ig)*

Jedan ml sadrži:

Imunoglobulin normalni, ljudski.	100 mg
(čistoće od najmanje 98 % IgG-a)	

Jedna bočica od 25 ml sadrži: 2,5 g imunoglobulina normalnog, ljudskog.

Jedna bočica od 50 ml sadrži: 5 g imunoglobulina normalnog, ljudskog.

Jedna bočica od 100 ml sadrži: 10 g imunoglobulina normalnog, ljudskog.

Jedna bočica od 200 ml sadrži: 20 g imunoglobulina normalnog, ljudskog.

Jedna bočica od 300 ml sadrži: 30 g imunoglobulina normalnog, ljudskog.

Raspodjela podvrsta IgG-a (približne vrijednosti):

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

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

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

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

Maksimalni sadržaj IgA-a iznosi 140 mikrograma/ml.

*Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20)

Jedan ml sadrži:

Rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.	160 jedinica
---------------------------------------	--------------

Jedna bočica od 1,25 ml sadrži: 200 jedinica rekombinantne ljudske hijaluronidaze.

Jedna bočica od 2,5 ml sadrži: 400 jedinica rekombinantne ljudske hijaluronidaze.

Jedna bočica od 5 ml sadrži: 800 jedinica rekombinantne ljudske hijaluronidaze.

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 1600 jedinica rekombinantne ljudske hijaluronidaze.

Jedna bočica od 15 ml sadrži: 2400 jedinica rekombinantne ljudske hijaluronidaze.

Pomoćne tvari s poznatim učincima:

- Rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20)

rHuPH20 je pročišćeni glikoprotein koji sadržava 447 aminokiselina, a proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

- Natrij (u obliku klorida i u obliku fosfata).

Ukupan sadržaj natrija u rekombinantnoj ljudskoj hijaluronidazi je 4,03 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

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

rHuPH20 je bistra, bezbojna otopina. Otopina ima pH vrijednost od 6,5 do 8,0 te osmolalnost od 290 do 350 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

Imunomodulacijska terapija u odraslih, djece i adolescenata (od 0 do 18 godina):

- s kroničnom upalnom demijelinizacijskom poliradikuloneuropatijom (engl. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) kao terapija održavanja nakon stabilizacije intravenskom primjenom imunoglobulina (i.v. Ig).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju poremećaja imunološkog sustava.

Lijek treba primijeniti supkutano (s.c.). Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Doza će se možda morati individualizirati za svakog bolesnika ovisno o farmakokinetici (PK) i kliničkom odgovoru. Doze temeljene na tjelesnoj težini može biti potrebno prilagoditi u bolesnika s premalom ili prekomjernom težinom. Stoga postoje sljedeće smjernice o režimu doziranja.

Doziranje

Nadomjesna terapija kod PID-a

Bolesnici koji nisu nikada prije primali imunoglobuline

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

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

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

Bolesnici koji su prethodno liječeni intravenskim imunoglobulinima (i.v. Ig)

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

Bolesnici koji su prethodno liječeni supkutanim imunoglobulinima (s.c. Ig)

Početna doza lijeka ista je kao i kod liječenja s.c. Ig, ali se može prilagoditi razmaku od 3 ili 4 tjedna. Prvu infuziju treba dati tjedan nakon zadnje terapije prethodnim imunoglobulinom.

Nadomjesna terapija kod SID-a

Preporučena doza je od 0,2 do 0,4 g/kg svaka 3 do 4 tjedna.

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

Imunomodulacijska terapija kod CIDP-a

Prije započinjanja terapije lijekom HyQvia, tjednu ekvivalentnu dozu treba izračunati dijeljenjem planirane doze s intervalima između planiranih doza u tjednima. Tipičan raspon intervala doziranja u primjeni lijeka HyQvia je od 3 do 4 tjedna. Preporučena doza za supkutanu primjenu je od 0,3 do 2,4 g/kg tjelesne težine mjesečno, primijenjeno u sklopu 1 ili 2 sesije, tijekom 1 ili 2 dana.

Klinički odgovor bolesnika trebao bi biti primarni element koji se razmatra pri prilagodbi doze. Dozu će možda trebati prilagoditi kako bi se postigao željeni klinički odgovor. U slučaju pogoršanja kliničkog stanja, doza se može povećati do maksimalne preporučene doze od 2,4 g/kg mjesečno. Ako je kliničko stanje bolesnika stabilno, možda će biti potrebno periodično smanjivati dozu kako bi se vidjelo treba li bolesnik još uvijek liječenje IG-om.

Da bi se u bolesnika osigurala podnošljivost lijeka, preporučuje se primjena rasporeda titracije za postupno povećavanje doze sve dok se ne dosegne puna doza. Tijekom razdoblja titracije doze obavezno je pridržavati se izračunate doze lijeka HyQvia i preporučenih intervala između doza za prvu i drugu infuziju. Ovisno o odluci liječnika koji provodi liječenje, u bolesnika koji dobro podnesu prve 2 infuzije sljedeće se infuzije mogu primijeniti uz postupno povećavanje doza i intervala između doza, uzimajući u obzir volumen i ukupno vrijeme infuzije. Može se razmotriti ubrzano povećavanje doze ako bolesnik podnosi volumene supkutane infuzije i prve 2 infuzije. Doze koje ne prelaze 0,4 g/kg mogu se primijeniti bez titracije doze pod uvjetom da bolesnik dobro podnosi lijek.

Bolesnici moraju primati stabilne doze* i.v. Ig-a. Prije započinjanja terapije lijekom potrebno je izračunati tjednu ekvivalentnu dozu dijeljenjem zadnje doze i.v. Ig-a s intervalom između doza i.v. Ig-a izraženim u tjednima. Početna doza i učestalost doziranja jednake su onima koje su se koristile pri prethodnom liječenju bolesnika i.v. Ig-om. Tipičan interval između doza lijeka HyQvia je 4 tjedna. Bolesnicima s manjom učestalošću doziranja i.v. Ig-a (više od 4 tjedna) razmak između doza može se preinačiti u 4 tjedna uz održavanje iste mjesečne ekvivalentne doze IG-a.

Kao što je prikazano u donjoj tablici, izračunatu tjednu dozu (1. infuzija) potrebno je primijeniti 2 tjedna nakon zadnje infuzije i.v. Ig-a. Jedan tjedan nakon prve doze lijeka potrebno je primijeniti

sljedeću tjednu ekvivalentnu dozu (2. infuzija). Razdoblje titracije doze može potrajati do 9 tjedana (Tablica 1), ovisno o razmaku između doza i podnošljivosti.

**(Varijacije intervala između doza koje nisu veće od ± 7 dana ili varijacije mjesečne ekvivalentne doze koje nisu veće od $\pm 20\%$ između infuzija IgG-a u bolesnika smatraju se stabilnom dozom.)*

Tablica 1: preporučeni raspored titracije doze infuzije pri prelasku s i.v. Ig-a na lijek HyQvia

Tjedan*	Broj infuzije	Razmak između doza	Primjer za 100 g svaka 4 tjedna
1	Nema infuzije		
2	1. infuzija	Tjedna doza	25 g
3	2. infuzija	Tjedna doza	25 g
4	3. infuzija	Dvotjedna doza	50 g
5	Nema infuzije		
6	4. infuzija	Trotjedna doza	75 g
7	Nema infuzije		
8	Nema infuzije		
9	5. infuzija	Četverotjedna doza	100 g (dosegnuta je puna doza)

**Prva infuzija počinje 2 tjedna nakon posljednje doze i.v. Ig-a.*

Na bilo koji dan infuzije maksimalan volumen infuzije ne smije premašiti 1200 ml za bolesnike težine ≥ 40 kg ili 600 ml za < 40 kg. Pretpostavimo da se maksimalno dnevno ograničenje doze premaši ili da bolesnik ne podnosi volumen infuzije. U tom se slučaju doza može podijeliti na više dana uz 48 do 72 sata između doza kako bi se omogućila apsorpcija infuzijske tekućine na mjestima primjene infuzije. Doza se može primijeniti na najviše 3 mjesta primjene infuzije uz maksimalan volumen infuzije od 600 ml po mjestu (ili koliko ispitanik podnosi). Ako se koriste tri mjesta, maksimum je 400 ml po mjestu primjene.

Pedijatrijska populacija

Nadomjesna terapija

Raspored doziranja u djece i adolescenata (od 0 do 18 godina) isti je kao i u odraslih. Doziranje se temelji na tjelesnoj težini i prilagođava se kliničkom ishodu. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Imunomodulacijska terapija

Raspored doziranja u djece i adolescenata (od 0 do 18 godina) isti je kao i u odraslih. Doziranje se temelji na izračunatoj tjednoj ekvivalentnoj dozi i prilagođava se kliničkom ishodu. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen samo za supkutanu primjenu, ne smije se primijeniti intravenski.

Svaka bočica IG-a 10% dolazi s prikladnom odgovarajućom količinom rHuPH20 (vidjeti dio 6.5). Mora se primijeniti cijeli sadržaj bočice rHuPH20, bez obzira na to je li primijenjen cijeli sadržaj bočice IG-a 10%.

Dva (2) sastojka lijeka moraju se primijeniti uzastopno kroz istu supkutanu iglu i to prvo rHuPH20, a zatim IG 10%.

Primjer: bolesniku je propisano 110 grama (g) lijeka HyQvia. Za to će mu biti potrebne 3 bočice od 30 g i jedna bočica od 20 g za ukupnu dozu od 110 g/1100 ml sastojka IG 10% lijeka HyQvia. Volumen rHuPH20 biti će (3 x 15 ml + 1 x 10 ml) = 55 ml. Ako je doza veća od 120 g, primjena lijeka

HyQvia može se podijeliti na više dana uz 48 do 72 sata između doza kako bi se omogućila apsorpcija infuzijske tekućine na mjestima primjene infuzije.

Tijekom ili nakon supkutane primjene imunoglobulina, uključujući lijek HyQvia, može se pojaviti curenje na mjestu primjene infuzije. Razmotrite korištenje dužih igli (12 mm ili 14 mm) i/ili više od jednog mjesta primjene infuzije. Svaku promjenu veličine igle treba nadzirati nadležni liječnik.

Kućno liječenje

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

HyQvia se može primjenjivati u punoj terapijskoj dozi na najviše 3 mjesta primjene infuzije do svaka 4 tjedna. Prilagodite učestalost i broj mjesta primjene infuzije, uzimajući u obzir volumen, ukupno vrijeme infuzije i podnošljivost tako da bolesnik prima istu tjednu ekvivalentnu dozu. Ako bolesnik propusti dozu, primijenite propuštenu dozu što je prije moguće i potom nastavite s planiranim terapijama kako je primjenjivo.

Infuzija uz pomoć uređaja

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

Mjesto primjene infuzije

Srednji do gornji dio abdomena i bedra su preporučena mjesta za infuziju lijeka. Ako za infuziju koristite 2 mjesta, ona moraju biti na suprotnim stranama tijela. Ako koristite tri mjesta za primjenu infuzije, udaljenost između njih mora biti najmanje 10 cm. Izbjegavajte koštane izbočine ili područja s ožiljcima. Lijek se ne smije infundirati na ili oko inficiranih ili akutno upaljenih područja zbog potencijalnog rizika od širenja lokalizirane infekcije. Izbjegavajte primjenu unutar 5 cm od pupka.

Brzina infuzije

Preporučuje se da se sastojak rHuPH20 primijeni konstantnom brzinom i da se brzina primjene IG-a 10% ne povećava iznad preporučenih brzina, posebno kada je bolesnik tek počeo terapiju lijekom HyQvia.

Prvo se infuzijom daje cijela doza otopine rHuPH20, brzinom od 1 do 2 ml/minuta (ili od 60 ml/sat do 120 ml/sat) po mjestu primjene infuzije ili ovisno o podnošljivosti. U roku od 10 minuta nakon rHuPH20 pokrenite infuziju pune doze IG 10% po mjestu kroz isti komplet supkutane igle.

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

Tablica 2: Preporučene brzine infuzije za IG 10% po mjestu primjene infuzije

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

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

Za upute o rukovanju lijekom i pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

HyQvia se ne smije davati intravenski ili intramuskularno.

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

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

Poznata sistemska preosjetljivost na hijaluronidazu ili rHuPH20.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Mjere opreza pri primjeni

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

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

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

Potencijalne komplikacije mogu se često izbjeći:

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

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

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

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

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

Preosjetljivost na IG 10%

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

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

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

Preosjetljivost na rHuPH20

Ako postoji bilo kakva sumnja na mogućnost alergijskih reakcija ili reakcija sličnih anafilaktičkoj nakon primjene rHuPH20, potrebno je odmah prekinuti davanje infuzije i, po potrebi, primijeniti standardno liječenje.

Imunogenost rHuPH20

Razvoj ne-neutralizirajućih protutijela i neutralizirajućih protutijela na komponentu rHuPH20 prijavljen je u bolesnika koji su primali lijek HyQvia u kliničkim ispitivanjima. Za takva protutijela postoji potencijal križne reakcije s endogenom hijaluronidazom, za koju je poznato da se eksprimira u testisima, epididimisu i spermi odraslih muškaraca. Nije poznato imaju li ta protutijela klinički značaj u ljudi (vidjeti dio 4.8).

Tromboembolija

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

bolesnika s rizikom od hiperviskoznosti. Također je moguća pojava tromboze u odsutnosti poznatih faktora rizika.

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

Hemolitička anemija

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

Sindrom aseptičkog meningitisa

Prijavljena je pojava sindroma aseptičkog meningitisa povezanog s i.v. Ig-om i s.c. Ig-om; simptomi obično počinju unutar nekoliko sati pa do 2 dana nakon terapije imunoglobulinom. Bolesnike treba informirati o prvim simptomima koji obuhvaćaju tešku glavobolju, ukočenost vrata, omamljenost, vrućicu, fotofobiju, mučninu i povraćanje. Prekid imunoglobulinske terapije može imati za posljedicu remisiju sindroma aseptičkog meningitisa u roku od nekoliko dana bez posljedica. Pleocitoza do nekoliko tisuća stanica po mm³ pretežno granulocitne loze i povišene razine proteina do nekoliko tisuća mg/dl često su prisutne u cerebrospinalnoj tekućini.

Sindrom aseptičkog meningitisa se javlja učestalije kod viših doza (2 g/kg) i.v. Ig-a. Iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet nije utvrđena jasna korelacija između sindroma aseptičkog meningitisa i viših doza. Viša incidencija sindroma aseptičkog meningitisa zabilježena je u žena.

Interferencija sa serološkim pretragama

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

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

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

Prenosivi uzročnici

Normalni ljudski imunoglobulin i ljudski serumski albumin (stabilizator rHuPH20) dobivaju se iz ljudske plazme. Standardne mjere prevencije infekcija uzrokovanih korištenjem lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i sakupljenih pulova plazme za određene pokazatelje infekcije i uključivanje koraka učinkovite proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč svim tim mjerama, pri uporabi lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme ne može se posve isključiti mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse, kao i na ostale patogene.

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

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

Udio natrija

Sastojak IG 10% sadrži zanemarive količine natrija. rHuPH20 sadrži sljedeću količinu natrija u bočici (mg):

1,25 ml sadrži 5,0 mg natrija.

2,5 ml sadrži 10,1 mg natrija.

5 ml sadrži 20,2 mg natrija.

10 ml sadrži 40,3 mg natrija.

15 ml sadrži 60,5 mg natrija.

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

Pedijatrijska populacija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

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

Pedijatrijska populacija

Navedena interakcije odnose se na odrasle i na djecu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Devet žena koje su u nekom trenutku liječene lijekom HyQvia uključene su u prospektivni, nekontrolirani, višecentrični registar trudnoća nakon stavljanja lijeka u promet (ispitivanje 161301). Od 8 trudnoća s poznatim ishodima bilo je 8 živorođene djece s normalnim APGAR indeksom. Nije bilo navedenih komplikacija prilikom trudova ili rađanja. Nisu prijavljeni štetni događaji povezani s ovim lijekom. Četiri (4) su majke testirane na vezujuća ili neutralizirajuća anti-rHuPH20 protutijela i protutijela nisu otkrivena.

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

Ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti provedena su s rHuPH20 u miševa i kunića. Nikakve nuspojave po trudnoću i fetalni razvoj nisu bile povezane s anti-rHuPH20 protutijelima. U tim su ispitivanjima majčina protutijela na rHuPH20 prenesena na potomstvo *in utero*. Učinci protutijela na

komponentu rHuPH20 ovog lijeka na ljudski embrij ili na razvoj fetusa u ljudi trenutno nisu poznati (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

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

Plodnost

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

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

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak rHuPH20 na reproduksijski potencijal pri dozama korištenima za olakšavanje primjene IG-a 10% (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave povezane s ovim lijekom poput omaglice (vidjeti dio 4.8) mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji tijekom liječenja dožive nuspojave trebaju pričekati na njihovo povlačenje prije upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

IG 10%

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

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

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

Uz primjenu normalnog ljudskog imunoglobulina opaženi su slučajevi reverzibilnog aseptičkog meningitisa, prolaznih hemolitičkih reakcija, porasta razine serumskog kreatinina i/ili akutnog bubrežnog zatajenja, vidjeti dio 4.4.

Uz primjenu i.v. Ig-a i s.c. Ig-a rijetko se opisuju tromboembolijski događaji poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije i duboke venske tromboze.

Za sigurnosne informacije o prenosivim uzročnicima bolesti vidjeti dio 4.4.

rHuPH20

Najčešće nuspojave prijavljivane tijekom praćenja rHuPH20 nakon njenog stavljanja u promet, u sličnim formulacijama, primjenjivanima supkutano radi disperzije i apsorpcije supkutano primjenjivanih tekućina ili lijekova, bile su blage lokalne reakcije na mjestima primjene infuzije poput eritema i boli. Edem je najčešće prijavljivao kod supkutane primjene velikih količina tekućine.

Protutijela protiv rHuPH20

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

Ukupno 16 bolesnika od 132 bolesnika koji su primili rHuPH20 razvilo je vežuća protutijela anti-rHuPH20 najmanje jednom tijekom ispitivanja CIDP-a koja su obuhvaćala praćenje od 289 bolesnik-godina. Dva su ispitanika razvila anti-rHuPH20 neutralizirajuća protutijela. Nisu opaženi problemi povezani s djelotvornošću ili sigurnošću u okviru kojih bi postojao pozitivan nalaz na vežuća ili neutralizirajuća protutijela.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka HyQvia procijenjena je u 228 bolesnika koji su primili ukupno 7287 infuzija unutar 6 kliničkih ispitivanja. To je uključivalo 4 klinička ispitivanja (160602, 160603, 160902 i 161101) u 124 bolesnika s primarnom imunodeficijencom koji su primili 3202 infuzije i 2 klinička ispitivanja (161403 Epoch 1 i 161505) provedena u 104 bolesnika s CIDP-om, koji su primili 4085 infuzija lijeka HyQvia.

Tablica u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i (27.1) (organski sustav i razina preporučenog pojma).

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

Tablica 3: Učestalost nuspojava po pojedinačnoj infuziji prijavljenih u bolesnika liječenih lijekom HyQvia u kliničkim ispitivanjima (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 i 161505) i praćenju nakon stavljanja u promet, zabilježeno po stopama po bolesniku ili po infuziji.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost po bolesniku N=228	Učestalost po infuziji N=7287
Infekcije i infestacije	aseptični meningitis*	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost*	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	Vrlo često	Često
	omaglica	Često	Manje često
	migrena	Često	Manje često
	parestezija	Često	Manje često
	osjećaj žarenja	Često	Manje često
	tremor	Često	Rijetko
	cerebrovaskularni inzult i ishemijski moždani udar	Manje često	Rijetko
Srčani poremećaji	sinusna tahikardija i tahikardija	Često	Manje često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija i povišen krvni tlak	Vrlo često	Manje često
	hipotenzija	Često	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	Često	Rijetko

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost po bolesniku N=228	Učestalost po infuziji N=7287
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	Vrlo često	Često
	bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i osjetljivost abdomena na dodir	Vrlo često	Manje često
	proljevi	Vrlo često	Manje često
	povraćanje	Vrlo često	Manje često
	distenzija abdomena	Često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem	Često	Manje često
	pruritus	Često	Manje često
	osip, erimatozni osip, makularni osip, makulopapularni osip i papularni osip	Često	Manje često
	urtikarija	Često	Manje često
	hiperhidroza	Često	Rijetko
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija	Često	Manje često
	artralgija	Vrlo često	Manje često
	nelagoda u udovima i bol u udovima	Često	Manje često
	bol u leđima	Često	Manje često
	ukočenost zglobova	Manje često	Manje često
	mišićno-koštana bol u prsnoj koži	Često	Manje često
	bol u preponama	Često	Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hemosiderinurija	Često	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	lokalne reakcije (ukupno)	Vrlo često	Vrlo često
	- nelagoda na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene injekcije, bol i osjetljivost na mjestu punkcije	Vrlo često	Često
	- eritem na mjestu primjene infuzije i eritem na mjestu primjene injekcije	Vrlo često	Često
	- edem na mjestu primjene infuzije, edem na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene infuzije, oticanje na mjestu primjene injekcije i oticanje (lokalno)	Vrlo često	Često
	- pruritus na mjestu primjene infuzije, pruritus na mjestu primjene injekcije, pruritus na mjestu punkcije i vulvovaginalni pruritus	Vrlo često	Često
	- reakcija povezana s infuzijom	Često	Manje često
	- modrice na mjestu primjene infuzije, modrice na mjestu primjene injekcije, hematoma na mjestu primjene infuzije, hematoma na mjestu primjene injekcije, krvarenje na mjestu primjene infuzije i modrica na mjestu punkcije žile	Često	Manje često
	- reakcija na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene injekcije i reakcija na mjestu punkcije	Često	Manje često
	- tvorba na mjestu primjene infuzije, tvorba na mjestu primjene injekcije i nodul na mjestu primjene infuzije	Često	Manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost po bolesniku N=228	Učestalost po infuziji N=7287
	- diskoloracija na mjestu primjene infuzije	Često	Manje često
	- osip na mjestu primjene infuzije i osip na mjestu primjene injekcije	Često	Manje često
	- induracija na mjestu primjene infuzije i induracija na mjestu primjene injekcije	Često	Manje često
	- toplina na mjestu primjene infuzije	Često	Rijetko
	- parestezija na mjestu primjene infuzije i parestezija na mjestu primjene injekcije	Često	Rijetko
	- upala na mjestu primjene infuzije	Često	Rijetko
	- curenje na mjestu infuzije*	Nepoznato	Nepoznato
	- bolest nalik gripi*	Nepoznato	Nepoznato
	osjećaj vrućine i pireksija	Vrlo često	Često
	astenija, umor, letargija i malaksalost	Vrlo često	Često
	zimica	Često	Manje često
	edem, periferni edem i oticanje (sistemske)	Često	Manje često
	lokalizirani edem, periferno oticanje i edem kože	Često	Manje često
	gravitacijski edem, genitalni edem, oticanje skrotuma i vulvovaginalno oticanje	Često	Manje često
Pretrage	pozitivan izravan Coombsov test i pozitivan Coombsov test	Često	Rijetko

* Štetni događaji zabilježeni tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Najčešće lokalne reakcije opažene tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja uključuju bol na mjestu primjene infuzije, eritem na mjestu primjene infuzije i edem na mjestu primjene infuzije. Većina lokalnih reakcija bila je blaga i ograničena. U ispitivanjima PID-a bila su 2 teška slučaja lokalnih nuspojava (bol na mjestu primjene infuzije i oticanje na mjestu primjene infuzije), a u ispitivanjima CIDP-a bila su četiri teška slučaja (ekstravazacija na mjestu primjene infuzije, upala na mjestu primjene infuzije, pruritus na mjestu primjene infuzije i reakcija na mjestu primjene infuzije). U ispitivanjima PID-a došlo je do 2 slučaja prolaznog genitalnog edema; jedan se smatrao teškim, a nastao je zbog difuzije lijeka iz mjesta primjene infuzije u abdomen. U ispitivanjima CIDP-a došlo je do jednog blagog slučaja genitalnog edema (oticanje penisa). Nisu opažene promjene na koži koje se nisu povukle tijekom kliničkog ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

PID

U pivotalnom ispitivanju 160603 u 2 od 24 pedijatrijska bolesnika ukupne su razine protutijela anti-rHuPH20 bile 1:160 ili više. Nijedan nije imao neutralizirajuća protutijela.

U prospektivnom multicentričnom ispitivanju faze 4 u Europi procijenjena su 42 pedijatrijska ispitanika (u dobi od 2 do < 18 godina) koji su prethodno primili imunoglobulinsku terapiju (ispitivanje 161504). Nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi. Nijedan ispitanik nije bio pozitivan (titar $\geq$ 160) na vezujuća protutijela anti-rHuPH20. Utvrđeno je da je lijek HyQvia siguran i dobro se podnosi u pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 2 do < 18 godina) s PID-om.

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

CIDP

Lijek HyQvia nije ispitan u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika ili adolescenata (od 0 do 18 godina) s CIDP-om.

Stariji bolesnici

Primarna imunodeficijencija

Ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet (EU 161302, SAD 161406) uključivala su 15 odnosno 77 starijih ispitanika. Sveukupno nisu primijećene značajne razlike u pogledu sigurnosti između ispitanika s PID-om u dobi iznad 65 godina i onih u dobi od 18 do 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Posljedice predoziranja nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za ekstravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA01.

Mehanizam djelovanja

Sastojak IG 10% daje terapijski učinak ovom lijeku. rHuPH20 olakšava disperziju i apsorpciju IG-a 10%.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom opsonizirajućih i neutralizirajućih protutijela protiv infektivnih uzročnika. Normalni ljudski imunoglobulin sadrži protutijela IgG prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz sakupljene ljudske plazme od najmanje 1000 donacija. Raspodjela podvrsta imunoglobulina G proporcionalna je onoj u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze normalnog ljudskog imunoglobulina mogu vratiti abnormalno niske vrijednosti IgG-a u normalni raspon. Mehanizam djelovanja u indikacijama izvan zamjenske terapije nije u potpunosti razjašnjen, ali obuhvaća imunomodulacijske učinke.

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza topivi je rekombinantni oblik ljudske hijaluronidaze koji pojačava propusnost supkutanog tkiva privremeno depolimerizirajući hijaluronan. Hijaluronan je polisaharid koji se nalazi u međustaničnom matriksu vezivnog tkiva. Depolimerizira se hijaluronidazom, enzimom koji se prirodno stvara u organizmu. Za razliku od stabilnih strukturnih komponenti intersticijskog matriksa, hijaluronan se vrlo brzo razgrađuje s poluvijekom od otprilike 0,5 dana. rHuPH20 lijeka HyQvia djeluje lokalno. Učinci hijaluronidaze su reverzibilni i propusnost supkutanog tkiva ponovno se uspostavlja unutar 24 do 48 sati.

Klinička djelotvornost i sigurnost

PID

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

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

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

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

Šezdeset i šest (66) bolesnika koji su dovršili pivotalno ispitivanje faze 3 sudjelovalo je u nastavku ispitivanja (160902) radi procjene dugoročne sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti lijeka HyQvia u primarnoj imunodeficijenciji. Ukupna kombinirana izloženost bolesnika s primarnom imunodeficijencijom u oba ispitivanja bila je 187,69 bolesnik-godina; najduža izloženost odraslih bila je 3,8 godina, a pedijatrijskih bolesnika 3,3 godine.

Ispitivanje 161302 (EU):

Ovo neintervencijsko ispitivanje sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, provedeno radi procjene dugoročne sigurnosti lijeka HyQvia u ispitanika liječenih lijekom HyQvia, trajalo je otprilike 6 godina. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 111 odraslih ispitanika. Srednja dob populacije u ispitivanju bila je 46,2 (standardna devijacija [SD] = 14,69) godina, a 14,2% (n = 15) ispitanika imalo je 65 ili više godina. Više od polovine ispitanika bile su žene (n = 60, 56,6%), od čega je njih 56,7% bilo u reproduktivnoj dobi. Ovo ispitivanje potvrdilo je poznati sigurnosni profil lijeka HyQvia.

Ispitivanje 161406 (SAD):

Ovo neintervencijsko ispitivanje sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, provedeno radi procjene dugoročne sigurnosti lijeka HyQvia, trajalo je otprilike 6 godina. Uključena su ukupno 253 odrasla ispitanika s PID-om. Srednja dob bila je 57,0 godina, 30,4% (n = 77) ispitanika imalo je 65 ili više godina, a 79,1% (n = 200) bile su žene, od čega je njih 22,5% (n = 45) bilo u reproduktivnoj dobi. Ovo ispitivanje potvrdilo je poznati sigurnosni profil lijeka HyQvia.

CIDP

Ispitivanje 161403 (ADVANCE-1):

U multicentričnom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3, 132 odrasla ispitanika s CIDP-om podvrgnuta su procjeni djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti lijeka HyQvia kao terapije održavanja radi sprječavanja recidiva koja omogućuje samostalnu infuziju ukupne

terapijske doze svaka 2 do 4 tjedna. Ispitivanje je obuhvaćalo ispitanike (muškog ili ženskog spola) koji u trenutku probira nisu bili mlađi od 18 godina, a imali su dokumentiranu dijagnozu potvrđenog ili vjerojatnog CIDP-a u skladu s kriterijima udruge Europske federacije neuroloških društava/društva za perifernu neuropatiju (EFNS/PNS, engl. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*) iz 2010. godine. Svi ispitanici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su demonstrirali odgovor na liječenje IgG-om (djelomično ili potpuno otklanjanje neuroloških simptoma i deficita) te su barem 12 tjedana prije probira intravenski primali stabilnu dozu i.v. Ig-a u okvirima raspona doze ekvivalentnog kumulativnoj mjesečnoj dozi od 0,4 do 2,4 g/kg tjelesne težine. Primarna mjera ishoda bila je udio ispitanika u kojih je došlo do recidiva, koji se definirao kao povećanje od ≥ 1 boda u odnosu na početni rezultat prije supkutane terapije izveden iz dva uzastopna prilagođena rezultata mjerenja onesposobljenosti povezane s uzrocima i liječenjem upalne neuropatije (engl. *inflammatory neuropathy cause and treatment*, INCAT) dobivena u razmaku manjem od sedam dana. Analiza primarne mjere ishoda pri čemu su primijenjene odgovarajuće *post-hoc* strategije za rješavanje interkurentnih događaja i vrijednosti ishoda koje nedostaju uz primjenu višestruke imputacije pokazala je stopu recidiva od 15,5% (95%-tni CI: 8,36; 26,84) u grupi koja je dobivala lijek HyQvia i 31,7% (95%-tni CI: 21,96; 43,39) u grupi koja je dobivala placebo. Razlika u liječenju bila je -16,2 (95%-tni CI: -29,92; -1,27) u korist lijeka HyQvia u odnosu na placebo.

Ispitivanje 161505 (ADVANCE-3):

Ispitivanje 161505 bilo je dugoročno, multicentrično ispitivanje faze 3b supkutane terapije lijekom HyQvia u odraslih ispitanika s CIDP-om koji su prethodno liječeni lijekom HyQvia (ili placebo) u Ispitivanju 161403. Glavni cilj ispitivanja bio je prikupljanje dugoročnih podataka o sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti (samo kao eksploratorne mjere) lijeka HyQvia u populaciji ispitanika. Uključivanje u ovo ispitivanje bilo je otvoreno za ispitanike koji su završili Ispitivanje 161403 Epoch 1 bez pogoršanja CIDP-a. Ukupno 85 ispitanika koji su završili Ispitivanje 161403 i zadovoljili kriterije za sudjelovanje u Ispitivanju 161505 bili su uključeni u ispitivanje i liječeni. Srednje vrijeme izloženosti lijeku HyQvia bilo je 31,1 mjeseci (raspon: 0 do 77,3). Ukupno vrijeme izlaganja bilo je 219,9 bolesnik-godina. Sigurnosni ishodi potvrdili su poznati sigurnosni profil lijeka HyQvia i nisu otkrili nove sigurnosne probleme. Ukupno 10 ispitanika od 77 ispitanika koji su se mogli ocijeniti razvilo je recidiv CIDP-a tijekom ispitivanja. Šestomjesečne i godišnje stope recidiva bile su 0,023 i 0,045.

Pedijatrijska populacija

PID

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

Lijek je procijenjen u 42 pedijatrijska ispitanika (u dobi od 2 do < 18 godina) u nekontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 4 u pedijatrijskih ispitanika koji su prethodno primali imunoglobulinsku terapiju. Nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi u pedijatrijskih bolesnika s PID-om.

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

CIDP

Lijek HyQvia nije ispitan u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika ili adolescenata (od 0 do 18 godina) s CIDP-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

PID

Farmakokinetika lijeka HyQvia procijenjena je u kliničkim ispitivanjima (160601, 160602 i 160603) u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom (PID) u dobi od 12 godina i starijih. Podaci iz kliničkih ispitivanja liječenja PID-a pokazali su da se najniže koncentracije IgG-a u serumu mogu održati pri režimima doziranja od 320 do 1000 mg po kg tjelesne težine kroz 4 tjedna davanima u razmacima od 3 ili 4 tjedna.

Tablica u nastavku prikazuje farmakokinetičke rezultate u usporedbi s podacima o intravenskoj primjeni IG-a 10% dobivenima u istom ispitivanju.

Tablica 4: Farmakokinetički parametri lijeka HyQvia u usporedbi s intravenskom primjenom IG-a 10%

Parametar	HyQvia Medijan (95%-tni IP) N=60	i.v. IG 10% Medijan (95%-tni IP) 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 do 11,2)	10,1 (9,5 do 10,9)
AUC tjedno [g*dani/l]	90,52 (83,8 do 98,4)	93,9 (89,1 do 102,1)
T _{max} [dani]	5,0 (3,3 do 5,1)	0,1 (0,1 do 0,1)
Prividni klirens ili klirens [ml/kg/dan]	1,6 (1,4 do 1,79)	1,4 (1,2 do 1,4)
Terminalni poluvijek [dani]	45,3 (41,0 do 60,2)	35,7 (32,4 do 40,4)

CIDP

Cjelokupan farmakokinetički profil lijeka HyQvia nije procijenjen u kliničkom ispitivanju (161403) u bolesnika s CIDP-om u dobi od 18 ili više godina. Samo najniže razine ukupnog IgG-a u serumu procjenjivale su se tijekom cijelog ispitivanja. Sveukupno, tijekom razdoblja liječenja lijekom HyQvia najniže razine ukupnog IgG-a u serumu bile su stabilne. U ispitanika u kojih se razvio recidiv i koji su prešli na i.v. Ig (n=6) najniže razine ukupnog IgG-a u serumu također su se doimale stabilnima tijekom cijelog razdoblja liječenja lijekom HyQvia ili i.v. Ig-om.

Medijan vrijednosti najniže razine ukupnog IgG-a u serumu u bolesnika s CIDP-om bile su približno 40% više nego u bolesnika s PID-om.

Pedijatrijska populacija

PID

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

CIDP

Lijek HyQvia nije procijenjen u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika ni adolescenata (od 0 do 18 godina) s CIDP-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su sastavni dio ljudskog tijela.

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

Dugoročna ispitivanja na životinjama radi ispitivanja karcinogenog ili mutagenog potencijala rHuPH20 nisu provedena. Nisu primijećene nuspojave na plodnost u miševa, kunića i makaki majmuna izloženih protutijelima koja se vežu na rHuPH20 i hijaluronidazu specifičnu za vrstu. Reverzibilna neplodnost zabilježena je u mužjaka i ženki zamoraca koji su bili imunizirani da proizvode protutijela na hijaluronidazu. Međutim, protutijela na hijaluronidazu nisu utjecala na reprodukciju nakon imunizacije u miševa, kunića, ovaca ili makaki majmuna. Učinci protutijela koja se vežu na rHuPH20 na ljudsku plodnost nisu poznati.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica s normalnim ljudskim imunoglobulinom (IG 10%)

glicin
voda za injekcije

Bočica s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (rHuPH20)

natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
ljudski albumin
dinatrijeva sol etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA)
kalcijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s normalnim ljudskim imunoglobulinom (IG 10%)

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

Bočica s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (rHuPH20)

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

Veličina pakiranja:

Jedna bočica IG-a 10% i jedna bočica rHuPH20 u jedinici s dvostrukom bočicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

IG 10% je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta otopina. rHuPH20 je bistra, bezbojna otopina.

Ovaj se lijek sastoji od 2 bočice. Obje bočice prije primjene treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica i promjene boje. Otopine koje su mutne ili imaju naslage ne smiju se koristiti.

Nemojte protresati.

Nemojte miješati sastojke lijeka HyQvia prije primjene.

Nemojte koristiti ventilne naprave za pristup bočici za vađenje rHuPH20 iz bočica.

Koristite se aseptičkom tehnikom prilikom pripreme i primjene lijeka HyQvia. U slučajevima kada je potrebno više od jedne bočice lijeka IG 10% ili više od jedne bočice rHuPH20 da bi se dobila potrebna doza za infuziju, IG 10% i/ili rHuPH20 trebate pripremiti odvojeno u odgovarajuće spremnike za otopinu prije primjene. Djelomično iskorištene bočice trebate baciti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč, Austrija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. svibnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

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

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

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

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja na tržište (ako je primjenjivo) ili upotrebe lijeka HyQvia u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora se s nacionalnim nadležnim tijelom suglasiti o sadržaju i obliku programa, uključujući načine distribucije komunikacijskih medijskih sadržaja te ostale vidove programa.

Obrazovnim je materijalima svrha omogućiti odgovarajući redoslijed primjene lijeka HyQvia i njegovih pomoćnih tvari da bi se rizik pogreške pri primjeni lijeka u bolesnika koji lijek primjenjuju kod kuće smanjio na najmanju moguću mjeru.

Nositelj odobrenja mora omogućiti da u svakoj državi članici u kojoj se HyQvia stavlja na tržište svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će primjenjivati lijek HyQvia imaju pristup sljedećim obrazovnim materijalima, odnosno da im ti materijali budu dostavljeni:

- **obrazovni materijali za liječnike**
- **informativni paket za bolesnike.**

Obrazovni materijali za liječnike:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za zdravstvene radnike.

Vodič za zdravstvene radnike:

- Informacije o lijeku HyQvia, uključujući odobrene indikacije prema sažetku opisa svojstava lijeka.
- Detaljni opis postupaka primjene za davanje lijeka HyQvia putem infuzije s pumpom s automatskom štrcaljkom i s peristaltičkom infuzijskom pumpom, koji sadrži i važne informacije koje je bolesniku potrebno naglasiti pri savjetovanju u svakom koraku postupka.
 - odgovarajuća priprema i primjena lijeka HyQvia (tj. infuzija bočice rekombinantne ljudske hijaluronidaze prije bočice normalnog ljudskog imunoglobulina od 10 %)
 - pridržavanje aseptične tehnike
 - prepoznavanje ranih znakova i simptoma potencijalnih štetnih događaja (npr. lokalne reakcije na mjestu infuzije, reakcija preosjetljivosti alergijske vrste) i mjere koje je potrebno poduzeti u slučaju pojave reakcija, uključujući kada se obratiti zdravstvenom radniku.
- Bolesnici i/ili njihovi njegovatelji morat će demonstrirati zdravstvenom radniku koji ih obučava da mogu uspješno primijeniti lijek HyQvia. Odgovarajuće tehnike moraju se provjeravati u redovitim razmacima.
- Važnost prijavljivanja nuspojava kao što su reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti alergijske vrste.

Informativni paket za bolesnika:

- informacije za bolesnike
- vodič za bolesnika/njegovatelja
- bolesnikov dnevnik.
- **Vodič za bolesnika/njegovatelja:**
 - detaljan vodič s detaljnim opisom pravilne tehnike pripreme i primjene za infuziju lijeka HyQvia

- detaljan opis za samostalnu primjenu, infuziju lijeka HyQvia uz pomoć pumpe s automatskom štrcaljkom te peristaltičke infuzijske pumpe
 - opis potencijalnih rizika povezanih s upotrebom lijeka HyQvia, i to: lokalne reakcije na mjestu infuzije i reakcije preosjetljivosti alergijske vrste (znakovi i simptomi)
 - preporuke za upravljanje mogućim štetnim događajima povezanim s liječenjem lijekom HyQvia te kada se obratiti zdravstvenom radniku
 - važnost prijavljivanja štetnih događaja i upute za prijavljivanje
 - među značajkama web-mjesta nalaze se animacije koje bolesnik može kliknuti da bi ga vodile kroz postupak primjene.
- **Bolesnikov dnevnik:**
 - Dnevnik infuzije služiti će za dokumentiranje vremena, datuma, doze, mjesta infuzije i eventualnih reakcija bolesnika.
 - Dnevnik infuzije sadržavat će i opis mjera opreza potrebnih da bi se minimizirali potencijalni štetni događaji povezani s primjenom lijeka HyQvia.
 - Dnevnik infuzije olakšat će redovan nadzor zdravstvenog stanja bolesnika i razgovore sa zdravstvenim radnikom.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G I 30 G)****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bočica normalnog ljudskog imunoglobulina: glicin, voda za injekcije.

Bočica s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom: ljudska hijaluronidaza. Natrijev klorid, natrijev fosfat, ljudski albumin, dinatrijeva sol etilendiamintetraoctene kiseline, kalcijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju za supkutanu primjenu

1 bočica normalnog ljudskog imunoglobulina

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 bočica rekombinantne ljudske hijaluronidaze

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

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

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

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč, Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

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

HyQvia 100 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Infuzija za supkutanu primjenu.

1 bočica

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu.

Infundirati drugo po redu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč, Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

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

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Infundirati drugo po redu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

2,5 g/25 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI REKOMBINANTNE LJUDSKE HIJALURONIDAZE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Infundirati prvo po redu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. DRUGO

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1,25 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je HyQvia i za što se koristi

Što je HyQvia

HyQvia sadrži dvije otopine za infuziju (drip) pod kožu (supkutana ili s.c. infuzija). Isporučuje se kao pakiranje koje sadrži:

- jednu bočicu normalnog ljudskog imunoglobulina 10% (djelatna tvar)
- jednu bočicu rekombinantne ljudske hijaluronidaze (tvar koja pomaže da normalni ljudski imunoglobulin 10% stigne u krv).

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

Kako HyQvia djeluje

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je protein koji olakšava infuziju (drip) imunoglobulina pod kožu i dostizanje Vašeg krvotoka.

Bočica imunoglobulina pripremljena je od krvi zdravih osoba. Imunoglobuline proizvodi imunološki sustav ljudskog tijela. Oni tijelu pomažu u borbi protiv infekcija uzrokovanih bakterijama i virusima ili očuvanju ravnoteže imunološkog sustava (što se naziva imunomodulacijom). Lijek djeluje na isti način kao i imunoglobulini prirodno prisutni u krvi.

Za što se HyQvia koristi

Nadomjesna terapija u odraslih osoba i djece (od 0 do 18 godina)

HyQvia se primjenjuje u bolesnika sa slabim imunološkim sustavom koji nemaju dovoljno protutijela u krvi te mogu često obolijevati od infekcija, uključujući sljedeće skupine:

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

Redovite i dovoljne doze lijeka HyQvia mogu povisiti neuobičajeno niske razine imunoglobulina u Vašoj krvi na normalne razine (nadomjesna terapija)

Imunomodulacijska terapija u odraslih, djece i adolescenata (od 0 do 18 godina)

HyQvia se upotrebljava u odraslih bolesnika, djece i adolescenata (od 0 do 18 godina) s kroničnom upalnom demijelinizacijskom poliradikuloneuropatijom (CIDP), oblikom autoimune bolesti. Za CIDP je karakteristična kronična upala perifernih živaca koja uzrokuje slabost mišića i/ili utrnulost, uglavnom u nogama i rukama. Vjeruje se da vlastiti obrambeni sustav tijela napada periferne živce i uzrokuje oštećenja i upalu živaca. Smatra se da imunoglobulini prisutni u lijeku HyQvia pomažu zaštititi živce od oštećenja nastalih djelovanjem imunološkog sustava.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek HyQvia

Nemojte ubrizgati ili primiti infuziju lijeka HyQvia

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek HyQvia.

- ▶ Recite svom liječniku ili zdravstvenom radniku ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:
- Možda ste Vi ili Vaše dijete alergični na imunoglobuline, a da to ne znate. Alergijske reakcije poput naglog pada krvnog tlaka ili anafilaktičkog šoka (nagli pad krvnog tlaka s drugim simptomima poput oticanja grla, otežanog disanja i kožnog osipa) rijetke su, ali se mogu povremeno javiti, čak i ako prethodno niste imali problema sa sličnim terapijama. Kod Vas postoji povećani rizik od alergijskih reakcija ako imate nedostatak IgA s protutijelima na IgA. Znakovi ili simptomi tih rijetkih alergijskih reakcija uključuju sljedeće:
 - o osjećaj ošamućenosti, omaglicu ili nesvjesticu;
 - o kožni osip i svrbež, oticanje usta ili grla, otežano disanje, zviždanje u plućima pri disanju;
 - o neuobičajena brzina otkucaja srca, bol u prsima, plave usne ili prste na rukama ili nogama;
 - o zamagljeni vid
- ▶ Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma tijekom infuzije, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. On ili ona će odlučiti treba li usporiti ili prekinuti infuziju.

Vaš liječnik ili medicinska sestra polako će Vam davati infuziju rekombinantne ljudske hijaluronidaze (HY), a zatim imunoglobulina (IG) te Vas pažljivo nadzirati tijekom cijelog trajanja prve infuzije kako bi odmah uočili i liječili alergijsku reakciju, ako do nje dođe.

- Vaš će liječnik biti osobito pažljiv ako ste osoba prekomjerne tjelesne težine, starija osoba, ako imate dijabetes, ako ste dugo vremena slabo pokretni, ako imate visok tlak, ako imate malu količinu krvi (hipovolemija), ako imate problema sa žilama (vaskularne bolesti), ako imate povećanu sklonost zgrušavanju krvi (trombofilija ili trombotske epizode) ili imate bolest, odnosno stanje zbog kojega je gustoća Vaše krvi povećana (hiperviskozna krv). U tim slučajevima imunoglobulini mogu povećati rizik od srčanog udara (infarkt miokarda), moždanog udara, krvnih ugrušaka u plućima (plućna embolija) ili začepljenja krvne žile u nozi, iako do tih nuspojava dolazi vrlo rijetko.
 - ▶ Ako primijetite bilo koji od tih znakova i simptoma, uključujući nedostatak zraka, bol, oticanje uda i bol u prsnom košu tijekom infuzije, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Oni će odlučiti treba li smanjiti brzinu infuzije ili je potpuno prekinuti.

Vaš liječnik ili medicinska sestra pažljivo će Vas pratiti tijekom cjelokupnog trajanja infuzija kako bi se mogući tromboembolički događaji odmah otkrili i liječili.

- Ovaj ćete lijek primati u visokim dozama tijekom jednog dana ili dva dana, a ako imate krvnu grupu A, B ili AB te imate podležeće upalno stanje. U tim uvjetima, često je prijavljeno da imunoglobulini povećavaju rizik od raspadanja crvenih krvnih stanica (hemoliza).
- Pojava upale membrana koje okružuju mozak i leđnu moždinu (sindrom aseptičnog meningitisa) prijavljena je u vezi s liječenjem imunoglobulinima.
 - ▶ Ako primijetite bilo koji od tih znakova i simptoma, uključujući tešku glavobolju, ukočen vrat, omamljenost, vrućicu, osjetljivost na svjetlo, mučninu i povraćanje nakon infuzije, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Vaš će liječnik odlučiti jesu li potrebne dodatne pretrage te treba li prekinuti liječenje lijekom HyQvia.

Brzina infuzije

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

Praćenje tijekom infuzije

Neke se nuspojave mogu pojaviti češće ako:

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

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

Kućno liječenje

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

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

- ▶ Ako primijetite tešku nuspojavu, Vi ili Vaš staratelj morate odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Širenje lokaliziranih infekcija

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

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

Utjecaj na krvne pretrage

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

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

Informacije o izvornom materijalu lijeka HyQvia

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

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

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

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

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

- ▶ Preporučuje se da svaki put kada primjenjujete lijek HyQvia zabilježite u Vaš dnevnik terapije sljedeće podatke:
 - naziv lijeka,
 - datum primjene,
 - serijski broj lijeka, i
 - količinu i brzinu infuzije, broj i položaj(e) mjesta primjene infuzije.

Djeca i adolescenti

Nadomjesna terapija

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

Imunomodulacijska terapija bolesnika s CIDP-om

Sigurnost i učinkovitost lijeka HyQvia u djece i adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina) s CIDP-om nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i HyQvia

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

Cijepljenje

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

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

Trudnoća, dojenje i plodnost

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

HyQvia sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek HyQvia

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

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

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

Doziranje

Nadomjesna terapija

Vaš liječnik izračunat će ispravnu dozu za Vas na temelju Vaše tjelesne težine, prethodnih terapija koje ste možda primili i Vašeg odgovora na terapiju. Preporučena početna doza je ona koja isporučuje od 400 do 800 mg djelatne tvari po kg tjelesne težine mjesečno. Na početku ćete dobivati četvrtinu navedene doze u razmacima od 1 tjedna. To će se postupno povećavati sa sljedećim infuzijama, pa ćete dobivati veće doze u razmacima od 3 do 4 tjedna. Ponekad Vaš liječnik može preporučiti da se veće doze podijele i daju istodobno na 2 mjesta. Nadalje, Vaš liječnik može prilagoditi dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Imunomodulacijska terapija

Vaš će liječnik izračunati odgovarajuću dozu za Vas na temelju eventualnog prethodnog liječenja i Vašeg odgovora na liječenje. Liječenje obično započinje 1 do 2 tjedna nakon zadnje infuzije imunoglobulina (primijenjeno supkutano) i uz primjenu izračunate tjedne ekvivalentne doze. Vaš liječnik može prilagoditi dozu i učestalost na temelju Vašeg odgovora na liječenje.

U slučaju prekoračenja maksimalne dnevne doze (> 120 g) ili ako ne podnosite volumen infuzije imunoglobulina, doza se može podijeliti i dati tijekom više dana, uz 48 do 72 sata između doza radi pravilne apsorpcije, a primjena hijaluronidaze se također treba podijeliti na odgovarajući način.

Početak liječenja

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

Kućno liječenje

Nemojte upotrebljavati lijek HyQvia kod kuće dok ne dobijete upute i edukaciju od zdravstvenog radnika.

Dobit ćete upute o:

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

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

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

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

Navedene brzine infuzije odnose se na pojedino mjesto primjene infuzije. U slučaju da bolesnik treba 2 ili 3 mjesta primjene infuzije, brzine se mogu prilagoditi u skladu s tim (tj. udvostručiti ili utrostručiti, ovisno o maksimalnoj brzini infuzije za crpku).

Ako imate curenje na mjestu primjene infuzije

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

Ako primijenite više lijeka HyQvia nego što ste trebali

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

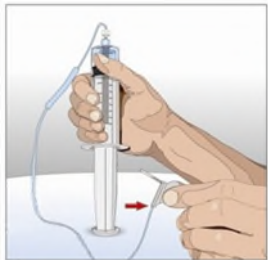
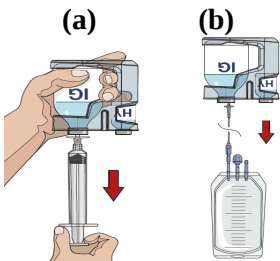
Ako ste zaboravili primijeniti lijek HyQvia

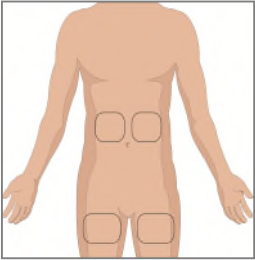
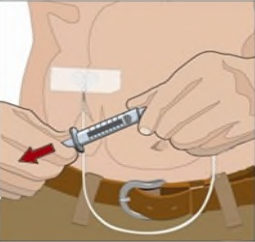
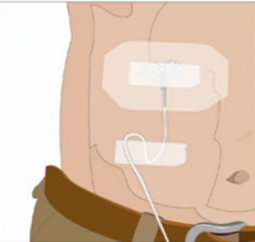
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako mislite da ste zaboravili primiti dozu lijeka HyQvia, što prije obavijestite svog liječnika.

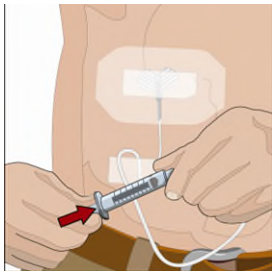
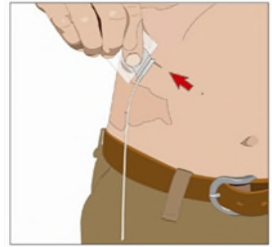
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Detaljne upute za uporabu pronaći ćete u nastavku.

1. Izvadite lijek HyQvia iz kutije: • Prije uporabe bočice trebaju dosegnuti sobnu temperaturu. To može potrajati do 60 minuta. Ne upotrebljavajte uređaje za zagrijavanje, uključujući mikrovalne uređaje. • Nemojte zagrijavati ili mućkati lijek HyQvia. • <i>Provjerite svaku bočicu lijeka HyQvia prije primjene:</i> • Rok valjanosti: nemojte koristiti nakon isteka roka valjanosti. • Boja: - o Rekombinantna ljudska hijaluronidaza mora biti bistra i bezbojna. - o Normalni ljudski imunoglobulin 10% mora biti bistar i bezbojan ili blijedožut. - o Ako je bilo koja od tekućina zamućena ili sadrži čestice, nemojte je primijeniti. • Zatvarač: ljubičasti zaštitni zatvarač se nalazi na jedinici s dvostrukom bočicom. Nemojte primijeniti lijek ako nema zatvarača.	
--	--

7. Pripremite komplet igle s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (HY): Ako za primjenu (HY) koristite metodu guranja: • Pričvrstite štrcaljku napunjenu rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom na komplet igle. • Gurnite klip manje štrcaljke kako biste uklonili zrak i napunite komplet igle do jezičaka igle rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom. • <i>Napomena:</i> Vaš zdravstveni radnik može preporučiti uporabu "Y" priključka (za više od jednog mjesta primjene infuzije) ili drugi komplet igle. Ako za primjenu (HY) koristite crpku: • Pričvrstite štrcaljku napunjenu rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom (HY) na cjevčice crpke i pričvrstite komplet igle. • Gurnite klip štrcaljke (veličina može varirati zbog povećanog volumena) kako biste uklonili zrak te cjevčice crpke i komplet igle do jezičaka igle napunite rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom.	
8. Pripremite bočicu normalnog ljudskog imunoglobulina 10%: • Pripremite prijenos komponente ljudskog imunoglobulina 10% lijeka HyQvia tako da svaki čep bočice prebrišete zasebnom vatom s alkoholom, ako su Vas tako uputili, i pričekate da se osuši na zraku (najmanje 30 sekundi). • Infuzija normalnog ljudskog imunoglobulina 10% HyQvia može se dati na jedan od sljedeća dva načina: - o sakupljanjem iz bočica u veću štrcaljku (a) ili infuzijsku vrećicu (b) prema uputama Vašeg zdravstvenog radnika, ovisno o pumpi koju ćete koristiti; ili - o neposredno iz bočice IG-a. Stavite šiljasti priključak ventilirane cijevi pumpe ili šiljasti priključak i ventiliranu iglu u bočicu/e normalnog ljudskog imunoglobulina 10%. Napunite cjevčicu infuzijske pumpe i stavite sa strane sve dok niste primijenili rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu. • Ako je za cijelu dozu potrebno više od jedne bočice, probušite sljedeće bočice nakon što ste primijenili u potpunosti prvu bočicu.	
9. Pripremite pumpu: Pridržavajte se uputa proizvođača prilikom pripreme pumpe.	

10. Pripremite mjesto primjene infuzije: • Odaberite mjesto/a infuzije na srednjem ili gornjem dijelu trbuha ili na bedru. Vidjeti sliku za predviđena mjesta primjene infuzije. - o Odaberite mjesta na suprotnim stranama tijela ako ste dobili uputu da infuziju primite na dva mjesta pri dozama iznad 600 ml. - o Ako koristite tri mjesta, udaljenost između njih mora biti najmanje 10 cm. • Izbjegavajte koštana područja, vidljive krvne žile, ožiljke i sva upaljena ili zaražena područja. • Kružno mijenjajte mjesta primjene infuzije sa svakom novom infuzijom tako da odabirete suprotnu stranu tijela. • Ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik, očistite mjesto/a infuzije tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se osuši (najmanje 30 sekundi).	 
11. Uvedite iglu: • Skinite pokrov igle. Čvrsto uhvatite nabor kože od približno 2 do 2,5 cm između dva prsta. • Potpuno uvedite iglu do jezičaca igle brzim pokretom ravno u kožu pod kutom od 90 stupnjeva. Jezičci igle moraju biti položeni na kožu. • Pričvrstite iglu u mjestu sterilnom ljepljivom trakom. • Ponovite taj korak ako je predviđeno i drugo ili treće mjesto primjene infuzije.	U kožu pod kutom od 90 stupnjeva 
12. Provjerite je li igla ispravno postavljena prije početka infuzije ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik.	
13. Pričvrstite iglu za kožu: • Pričvrstite iglu/e na mjestu sterilnim prozirnim flasterom preko igle. • Redovito provjeravajte mjesto/a infuzije tijekom cijelog trajanja infuzije da nije došlo do pomicanja ili curenja.	

14. Prvo započnite primjenu infuzije rekombinantne ljudske hijaluronidaze: Ako koristite više od jednog mjesta, ravnomjerno podijelite sadržaj između svih mjesta. Ako za primjenu HY-a koristite metodu guranja: - Polako gurajte klip manje štrcaljke s rekombinantnom ljudskom hijaluronidazom početnom brzinom po mjestu primjene infuzije do otprilike 1 do 2 ml u minuti, a ubrzajte ako to podnosite. Ako za primjenu HY-a koristite crpku: - Ako koristite pumpu, pripremite pumpu za primjenu infuzije rekombinantne ljudske hijaluronidaze početnom brzinom po mjestu primjene infuzije od 60 do 120 ml u satu po mjestu, a ubrzajte ako to podnosite.	
15. Primijenite normalni ljudski imunoglobulin 10%: Nakon primjene cijelog sadržaja manje štrcaljke (rekombinantne ljudske hijaluronidaze), odvojite štrcaljku od spojnika kompleta supkutane igle/cjevčice crpke. Priključite cjevčicu pumpe na spremnik/bočicu s IG-om ili veću štrcaljku koja sadrži normalni ljudski imunoglobulin 10% na komplet igle. Primijenite normalni ljudski imunoglobulin 10% uz pomoć pumpe brzinama koje je propisao Vaš zdravstveni radnik i započnite s infuzijom.	
16. Isperite cjevčicu pumpe kada je infuzija dovršena, ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik: Ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik, priključite vrećicu s otopinom natrijeva klorida na cjevčicu pumpe/komplet supkutane igle kako biste potisnuli normalni ljudski imunoglobulin 10% do jezičaka igle.	
17. Uklonite komplet supkutane igle: - Uklonite komplet supkutane igle tako da otpustite oblogu sa svih strana. - Povucite jezičke igle ravno prema gore i prema van. - Lagano pritisnite komadić gaze preko mjesta uboda igle i prekrijte zaštitnom oblogom. - Bacite iglu/e u spremnik za oštre predmete. - Odložite spremnik za oštre predmete prema uputama dobivenima uz spremnik, ili se obratite zdravstvenom radniku.	
18. Zabilježite infuziju: - Odvojite naljepnicu s bočice lijeka HyQvia, na kojoj je naveden broj serije lijeka i rok valjanosti, i stavite naljepnicu u Vaš dnevnik terapije. - Zapišite datum, vrijeme, dozu, mjesto/a infuzije (kako bi Vam pomoglo pri kružnom mijenjanju mjesta) i bilo kakve reakcije nakon svake infuzije. - Bacite svaki neiskorišteni lijek u bočici i materijal za jednokratnu uporabu prema preporuci Vašeg zdravstvenog radnika. - Javite se liječniku za kontrolu prema uputama.	

4. **Moguće nuspojave**

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

Ozbiljne nuspojave

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

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od navedenih znakova tijekom infuzije.

Prilikom primjene lijeka HyQvia kod kuće morate primijeniti infuziju uz nazočnost odabranog staratelja koji će Vam pomoći pripaziti na alergijske reakcije, zaustaviti infuziju i zatražiti pomoć ako bude potrebno.

Molimo pročitajte također dio 2 ove upute o riziku alergijskih reakcija i primjeni lijeka HyQvia kod kuće.

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

Lokalne reakcije na mjestu infuzije (obuhvaća sve reakcije na mjestu primjene infuzije navedene u nastavku). Te reakcije uglavnom nestaju u roku od nekoliko dana.

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

- glavobolja
- mučnina
- reakcije na mjestu primjene infuzije uključujući bol, nelagodu, osjetljivost na dodir, crvenilo, oticanje i svrbež
- osjećaj vrućine, vrućica
- slabost (astenija), umor, nedostatak energije (letargija) i opće loše osjećanje (malaksalost)

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

- omaglica
- migrena
- osjeti kao što su utrnulost, trnci, bockanje (parestezija)
- brzo kucanje srca (tahikardija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- bol u trbuhu / nelagoda u trbuhu
- oticanje trbuha (distenzija abdomena)
- proljev
- povraćanje
- crvenilo kože (eritem)
- osip
- svrbež (pruritus)
- osip koji svrbi (urtikarija)
- bol u mišićima (mijalgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u leđima
- bol u udovima (uključujući nelagodu u udovima)

- mišićno-koštana bol u prsnom košu
- ukočenost zglobova
- reakcije na mjestu primjene infuzije (poput promjene boje, modrica, crvenila (hematom), krvarenja, proboja krvne žile, tvorbe na mjestu primjene infuzije (nodul), otvrdnuća, oticanja (edem), zimice, osjećaja žarenja, osipa)
- genitalno oticanje

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 infuzija):

- nevoljno drhtanje (tremor)
- moždani udar
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- otežano disanje (dispneja)
- bol u preponama
- smeđi urin (hemosiderinurija)
- pretjerano znojenje (hiperhidroza)
- upala na mjestu primjene infuzije
- toplina na mjestu primjene infuzije
- osjeti kao što su utrnulost, trnci, bockanje na mjestu primjene infuzije (parestezija na mjestu primjene infuzije)
- pozitivni rezultati Coombsova testa

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- upala membrana koje obavijaju mozak i leđnu moždinu (aseptični meningitis)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- curenje na mjestu primjene infuzije
- bolest nalik gripi

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek HyQvia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

Ne protresati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Nakon otvaranja, neiskorištene otopine u bočicama valja zbrinuti.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što HyQvia sadrži

HyQvia je jedinica s dvostrukom bočicom koja sadrži:

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

Sadržaj svake bočice opisan je u nastavku:

1. Rekombinantna ljudska hijaluronidaza

Ova bočica sadrži rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu.

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

2. Normalni ljudski imunoglobulin 10%

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

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

Drugi sastojci ove bočice su glicin i voda za injekcije.

Kako HyQvia izgleda i sadržaj pakiranja

HyQvia 100 mg/ml otopina za infuziju za supkutanu primjenu (za potkožnu infuziju)

HyQvia je dostupna kao pakiranje koje sadrži:

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

Rekombinantna ljudska hijaluronidaza je bistra i bezbojna otopina.

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

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija

Proizvođač:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

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