

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HyQvia 100 mg/ml infūziju šķīdums subkutānai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

HyQvia ir divu flakonu komplekts, kas satur vienu flakonu cilvēka normālā imūnglobulīna (imūnglobulīns 10% jeb IG 10%) un vienu flakonu ar rekombinantu cilvēka hialuronidāzi (rHuPH20).

Cilvēka normālais imūnglobulīns (SCIg)*

Viens ml satur:

Cilvēka normālo imūnglobulīnu.	100 mg
(tīrības pakāpe vismaz 98% IgG)	

Katrs 25 ml flakons satur: 2,5 g cilvēka normālā imūnglobulīna.

Katrs 50 ml flakons satur: 5 g cilvēka normālā imūnglobulīna.

Katrs 100 ml flakons satur: 10 g cilvēka normālā imūnglobulīna.

Katrs 200 ml flakons satur: 20 g cilvēka normālā imūnglobulīna.

Katrs 300 ml flakons satur: 30 g cilvēka normālā imūnglobulīna.

IgG apakšgrupu sadalījums (aptuvenās vērtības):

$IgG_1 \geq 56,9\%$

$IgG_2 \geq 26,6\%$

$IgG_3 \geq 3,4\%$

$IgG_4 \geq 1,7\%$

Maksimālais IgA saturs: 140 mikrogrami/ml.

*Izgatavots no cilvēku donoru plazmas.

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

Viens ml satur:

Rekombinantu cilvēka hialuronidāzi.	160 vienības
-------------------------------------	--------------

Katrs 1,25 ml flakons satur: 200 vienību rekombinantas cilvēka hialuronidāzes.

Katrs 2,5 ml flakons satur: 400 vienību rekombinantas cilvēka hialuronidāzes.

Katrs 5 ml flakons satur: 800 vienību rekombinantas cilvēka hialuronidāzes.

Katrs 10 ml flakons satur: 1600 vienību rekombinantas cilvēka hialuronidāzes.

Katrs 15 ml flakons satur: 2400 vienību rekombinantas cilvēka hialuronidāzes.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

- Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

rHuPH20 ir attīrīts 447 aminoskābju glikoproteīns, kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

- Nātrijs (kā hlorīds un kā fosfāts).

Rekombinantas cilvēka hialuronidāzes kopējais nātrija saturs ir 4,03 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

IG 10% ir dzidrs vai viegli lāsmojošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir no 4,6 līdz 5,1 un osmolalitāte ir no 240 līdz 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums. Šķīduma pH ir 6,5 līdz 8,0 un osmolaritāte ir 290 līdz 350 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aizstājterapija pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) šādos gadījumos:

- primārā imūndeficīta sindroms (PID) ar antivielu izstrādāšanas traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- sekundārais imūndeficīts (SID) pacientiem, kam ir smagas vai atkārtotas infekcijas, neefektīva antimikrobiālā terapija un vai nu apstiprināts specifisku antivielu trūkums (*proven specific antibody failure* — PSAF)*, vai IgG koncentrācija serumā < 4 g/l.

*PSAF = nespēja panākt vismaz divkārtīgu IgG klases antivielu titra pieaugumu pēc pneimokoku polisaharīdu un polipeptīdu antigēnu vakcīnām.

Imūnmodulējoša terapija pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem):

- hroniskas iekaisīgas demielinizējošas poliradikuloneiropātijas (HIDP) gadījumā kā balstterapija pēc stabilizācijas ar IVIg.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga tādu ārstu vadībā, kuriem ir pieredze imūnsistēmas traucējumu ārstēšanā.

Zāles jāievada subkutāni (s.c.). Deva un lietošanas shēma ir atkarīga no indikācijas.

Devu var būt nepieciešams pielāgot individuāli katram pacientam atkarībā no farmakokinētiskās (FK) un klīniskās atbildes reakcijas. Deva, kas noteikta atbilstoši ķermeņa masai, var būt jākorrigē pacientiem, kuriem ir samazināta ķermeņa masa vai liekais svars. Tālāk redzamās lietošanas shēmas ir dotas kā vadlīnijas.

Devas

Aizstājterapija PID gadījumā

Pacienti, kas nav saņēmuši imūnglobulīna terapiju

Deva, kas nepieciešama, lai sasniegtu minimālo IgG līmeni 6 g/l, ir no 0,4 līdz 0,8 g/kg ķermeņa masas mēnesī. Lai saglabātu līdzsvara līmeni, devu intervāls mainās no 2 līdz 4 nedēļām.

Kopā ar infekciju biežumu jānosaka un jānovērtē minimālie IgG līmeņi. Lai samazinātu infekciju biežumu, varētu būt nepieciešamība paaugstināt devu, lai panāktu augstāku minimālo IgG līmeni (> 6 g/l).

Ārstēšanas sākumā ir ieteicams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus pirmajām infūzijām no vienas nedēļas devas līdz 3 vai 4 nedēļu devai. IG 10% kumulatīvā mēneša deva ir jāsadala vienas nedēļas, divu nedēļu utt. devās, vadoties pēc plānotajiem ārstēšanas ar HyQvia intervāliem.

Pacienti, kas iepriekš ārstēti ar intravenozo imūnglobulīnu (IVIg)

Pacientiem, kas pāriet no IVIg vai iepriekš ir lietojuši IVIg un to var pierādīt, zāles jālieto tādās pašās devās un tik pat bieži kā iepriekš, kad tika lietots IVIg. Ja pacientam iepriekš piemērots 3 nedēļu devu režīms, tad palielināt intervālu līdz 4 nedēļām var, ievadot tās pašas nedēļas devas.

Pacienti, kas iepriekš ārstēti ar subkutānu imūnglobulīnu (SCIg)

Sākuma zāļu deva ir tāda pati kā SCIg gadījumā, bet to var piemērot 3 vai 4 nedēļu intervālam. Pirmā infūzija jāveic vienu nedēļu pēc pēdējās iepriekš lietotā imūnglobulīna devas ievadīšanas.

Aizstājterapija SID gadījumā

Ieteicamā deva ir no 0,2 līdz 0,4 g/kg ik pēc 3 līdz 4 nedēļām.

IgG minimālie līmeņi ir jāmēra un jāizvērtē saistībā ar infekcijas biežumu. Deva pēc vajadzības ir jāpielāgo, lai panāktu optimālu aizsardzību pret infekcijām. Pacientiem ar persistentu infekciju var būt nepieciešama devas palielināšana, savukārt, ja pacientam nav infekcijas, var apsvērt devas samazināšanu.

Imūnmodulējoša terapija HIDP ārstēšanai

Pirms HyQvia terapijas uzsākšanas nedēļas ekvivalentā deva jāaprēķina, dalot plānoto devu ar plānoto devas intervālu nedēļās. Tipiskais HyQvia dozēšanas intervāls ir no 3 līdz 4 nedēļām. Ieteicamā subkutānā deva ir no 0,3 līdz 2,4 g/kg ķermeņa masas mēnesī, ievadot 1 vai 2 kursu veidā 1 vai 2 dienu laikā.

Pielāgojot devu, galvenā uzmanība jāpievērš pacienta klīniskajai atbildes reakcijai. Lai sasniegtu vēlamo klīnisko atbildes reakciju, devu var būt nepieciešams pielāgot. Klīniskajam stāvoklim pasliktinoties, devu var palielināt līdz ieteicamajai maksimālajai devai 2,4 g/kg mēnesī. Ja pacienta klīniskais stāvoklis ir stabils, var būt nepieciešams regulāri samazināt devu, lai noskaidrotu, vai pacientam vēl aizvien ir nepieciešama IG terapija.

Lai nodrošinātu zāļu panesamību pacientam līdz pilnas devas sasniegšanai, ieteicama devas titrēšanas shēma, kas ļauj pakāpeniski palielināt devu laika gaitā. Devas palielināšanas laikā pirmās un otrās infūzijas laikā ir jāievēro aprēķinātā HyQvia deva un ieteicamie devu intervāli. Atkarībā no ārstējošā ārsta ieskatiem pacientiem, kuri labi panes pirmās 2 infūzijas, turpmākās infūzijas var ievadīt, pakāpeniski palielinot devas un devu intervālus, ņemot vērā infūzijas tilpumu un kopējo infūzijas laiku. Var apsvērt paātrinātu titrēšanas shēmu, ja pacients panes s.c. injekcijas tilpumus un pirmās 2 infūzijas. Devas, kas ir mazākas vai vienādas ar 0,4 g/kg, var ievadīt bez titrēšanas shēmas, ja pacientam ir pieņemama panesamība.

Pacientiem jāsaņem stabilas IVIg devas*. Pirms terapijas uzsākšanas ar šīm zālēm jāaprēķina nedēļas ekvivalentā deva, dalot pēdējo IVIg devu ar IVIg devas intervālu nedēļās. Sākumdeva un dozēšanas biežums ir tāds pats kā pacienta iepriekšējā IVIg terapijā. Tipiskais HyQvia dozēšanas intervāls ir 4 nedēļas. Pacientiem, kuriem IVIg tiek lietots retāk (intervāls garāks par 4 nedēļām), dozēšanas intervālu var mainīt uz 4 nedēļām, saglabājot to pašu ikmēneša ekvivalento IgG devu.

Aprēķinātā vienas nedēļas deva (1. infūzija) jāievada 2 nedēļas pēc pēdējās IVIg infūzijas, kā norādīts tabulā zemāk. Vienu nedēļu pēc pirmās devas ievadīšanas jāievada nākamā ekvivalentā nedēļas deva (2. infūzija). Titrēšanas shēma var ilgt līdz 9 nedēļām (1. tabula) atkarībā no dozēšanas intervāla un panesamības.

*(Devas intervāla līdz ± 7 dienām vai mēneša ekvivalenta devas daudzuma līdz $\pm 20\%$ izmaiņas starp indivīda IgG infūzijām uzskata par stabilu devu.)

1. tabula. Ieteicamā IVIg līdz HyQvia infūzijas devas titrēšanas shēma

Nedēļa*	Infūzijas numurs	Devas intervāls	Piemērs 100 g ik pēc 4 nedēļām
1.	Nav infūzijas		
2.	1. infūzija	1 nedēļas deva	25 g
3.	2. infūzija	1 nedēļas deva	25 g
4.	3. infūzija	2 nedēļu deva	50 g
5.	Nav infūzijas		
6.	4. infūzija	3 nedēļu deva	75 g
7.	Nav infūzijas		
8.	Nav infūzijas		
9.	5. infūzija	4 nedēļu deva	100 g (sasniegta pilna deva)

*1. infūziju sāk 2 nedēļas pēc pēdējās IVIg devas.

Noteiktajā infūzijas dienā maksimālais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 1200 ml pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg vai 600 ml < 40 kg. Pieņemsim, ka ir pārsniegts maksimālās dienas devas ierobežojums vai pacients nepanes infūzijas tilpumu. Tādā gadījumā noteikto devu var ievadīt vairāku dienu laikā dalītās devās ar 48 līdz 72 stundām starp ievadēm, lai infūzijas šķidrums varētu uzsūkties infūzijas vietā(-ās). Devu var ievadīt līdz 3 infūzijas vietās ar maksimālo infūzijas tilpumu 600 ml vienā vietā (vai atbilstoši panesamībai). Ja izmanto-trīs vietas, maksimums ir 400 ml vienā vietā.

Pediatriskā populācija

Aizstājterapija

Dozēšanas shēma bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Devas ir atkarīgas no ķermeņa masas un tiek pielāgotas klīniskajam rezultātam. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Imūnmodulējoša terapija

Dozēšanas shēma bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Devas ir balstītas uz aprēķināto ekvivalento nedēļas devu un tiek pielāgotas klīniskajiem rezultātiem. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Zāles paredzētas tikai subkutānai lietošanai; neievadīt intravenozi.

Katrs IG 10% flakons ir pieejams ar piemērotu attiecīgu rHuPH20 daudzumu (skatīt 6.5. apakšpunktu). Viss rHuPH20 flakona saturs ir jāievada neatkarīgi no tā, vai tiek ievadīts viss IG 10% flakona saturs.

Abi zāļu komponenti jāievada noteiktā secībā, vispirms ievadot rHuPH20, pēc tam — IG 10%, izmantojot vienu un to pašu subkutāno adatu.

Piemērs: pacientam tiek izrakstīti 110 gramu (g) HyQvia: tam būs nepieciešami 3 flakoni ar 30 g un 1 flakons ar 20 g kopējai devai 110 g/1 100 ml HyQvia IG 10% komponenta. rHuPH20 tilpums būs $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Ja deva ir lielāka par 120 g, HyQvia var ievadīt vairāku dienu laikā dalītās devās ar 48 līdz 72 stundām starp devām, lai ievadīšanas vietā (-s) varētu uzsūkties infūzijas šķidrums.

Subkutānas imūnglobulīna, tostarp HyQvia, ievadīšanas laikā vai pēc tās var rasties noplūde infūzijas vietā. Jāapsver iespēja izmantot garākas (12 mm vai 14 mm) adatas un/vai vairāk nekā vienu infūzijas vietu. Jebkurām adatas izmēra izmaiņām jānotiek ārstējošā ārsta uzraudzībā.

Ārstēšana mājas apstākļos

Ja subkutānā HyQvia infūzija paredzēta izmantošanai ārstēšanai mājas apstākļos, ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pacientu ārstēšanā mājas apstākļos. Pacients vai aprūpētājs jāapmāca pareizi veikt infūziju, lietot infūzijas sūkni vai šļirci, veikt pierakstus ārstēšanas dienasgrāmatā, atpazīt smagas iespējamās nevēlamās blakusparādības un veikt nepieciešamos pasākumus, ja tās rodas.

Pilnu HyQvia terapeitisko devu var ievadīt līdz 3 infūzijas vietās līdz ik pēc 4 nedēļām. Pielāgojot devas biežumu un infūzijas vietu skaitu, ņemot vērā tilpumu, kopējo infūzijas laiku un panesamību, lai pacients saņemtu to pašu nedēļas devu. Ja pacients aizmirst ievadīt devu, ievadiet aizmirsto devu, cik drīz vien iespējams, un pēc tam atsāciet atbilstošo lietošanas shēmu.

Infūzija ar ierīces palīdzību

IG 10% ir jāievada infūzijas veidā, izmantojot sūkni. rHuPH20 var ievadīt ar roku vai šim nolūkam var izmantot sūkni. Lai pacients varētu veikt infūziju ar plūsmas ātrumu 300 ml/h vienā infūzijas vietā, var būt nepieciešama 24. izmēra adata. Tomēr, ja ir pieļaujams mazāks plūsmas ātrums, var izmantot mazāka diametra adatas. rHuPH20 flakonam ar tilpumu 1,25 ml satura izvilkšanai izmantojiet 18. līdz 22. izmēra adatu, lai neiespiestu vai nepārdurtu aizbāzni; visu citu tilpumu flakoniem satura izvilkšanai var izmantot ierīci ar vai bez adatas.

Infūzijas vieta

Ieteicamās infūzijas ievadīšanas vietas ir vēdera vidusdaļa un augšdaļa, kā arī augšstilbu rajons. Ja tiek izmantotas 2 ievadīšanas vietas, infūzijas vietām ir jābūt ķermeņa pretējās pusēs. Ja tiek izmantotas trīs ievadīšanas vietas, tām jāatrodas vismaz 10 cm attālumā. Jāizvairās no kaulu izciļņiem un rētaudiem. Zāles nedrīkst ievadīt infūzijas veidā inficētā vai akūti iekaisušā reģionā vai tā apkārtnē lokālas infekcijas izplatīšanās riska dēļ. Infūzijas vietai jābūt vismaz 5 cm attālumā no nabas.

Infūzijas ātrums

Ir ieteicams, ka rHuPH20 tiek ievadīta nemainīgā ātrumā, savukārt ievadīšanas ātrums IG 10% nav jāpalielina virs ieteiktajiem diapazoniem, jo īpaši, ja pacients ir tikko uzsācis HyQvia terapiju.

Vispirms tiek ievadīta pilna rHuPH20 šķīduma deva ar ātrumu no 1 līdz 2 ml minūtē (vai no 60 līdz 120 ml stundā) infūzijas vietā vai atbilstoši panesamībai. 10 minūšu laikā pēc rHuPH20 devas ievadīšanas tajā pašā infūzijas vietā sāciet ievadīt pilnu devu IG 10%, izmantojot to pašu zemādas adatu komplektu.

IG 10% ieteicamie infūzijas ātrumi vienā infūzijas vietā:

2. tabula. Ieteicamais IG 10% infūzijas ātrums vienā infūzijas vietā

	Pacienta svars < 40 kg		Pacienta svars ≥ 40 kg	
Intervāls/minūtes	Pirmās 2 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)	Nākamās 2–3 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)	Pirmās 2 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)	Nākamās 2–3 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)
10 minūtes	5	10	10	10
10 minūtes	10	20	30	30
10 minūtes	20	40	60	120
10 minūtes	40	80	120	240
Atlikušās infūzijas	80	160	240	300

Ja, vienā vietā ar maksimālo ātrumu ievadot pilnu devu sākotnējās infūzijas, pacientam tiek novērota laba panesamība, nākamo infūziju ātruma palielināšanu var apsvērt pēc ārsta un pacienta ieskatiem.

Ieteikumus par rīkošanos ar zālēm un zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

HyQvia nedrīkst ievadīt ne intravenozi, ne intramuskulāri.

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (IgG) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība pret cilvēka imūnglobulīniem, īpaši ļoti retos gadījumos IgA deficīts, kad pacientam ir antivielas pret IgA.

Zināma sistēmiska paaugstināta jutība pret hialuronidāzi vai rHuPH20.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Piesardzība lietošanā

Ja HyQvia tiek nejauši ievadīts asinsvadā, pacientam var rasties šoks.

Jāievēro ieteiktais infūzijas ievadīšanas ātrums, kas norādīts 4.2. apakšpunktā. Pacienti rūpīgi jāuzrauga infūzijas laikā, jo īpaši pacienti, kas uzsāk terapiju.

Atsevišķas blakusparādības var novērot pacientiem, kas saņem cilvēka imūnglobulīnu pirmo reizi, vai, retos gadījumos, ja cilvēka normālā imūnglobulīna zāles ir nomainītas vai kopš pēdējās infūzijas ir pagājis ilgs laika periods.

Iespējamās komplikācijas bieži var novērst:

- infūziju pirmoreiz ievadot lēnām (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pārliecinoties, vai infūzijas ievadīšanas laikā pacienti tiek rūpīgi novēroti, lai noteiktu iespējamu simptomu parādīšanos. Īpaši pacienti, kuriem agrāk nav ievadīts cilvēka normālais imūnglobulīns, pacienti, kuri pirms tam lietojuši citas zāles, vai ja kopš iepriekšējās infūzijas

pagājis ilgs laiks, jānovēro pirmās infūzijas laikā un pirmo stundu pēc pirmās infūzijas, lai konstatētu iespējamās nevēlamās pazīmes.

Visi citi pacienti ir jānovēro vismaz 20 minūtes pēc zāļu ievadīšanas.

Veicot ārstēšanu mājās, jānodrošina atbildīgās personas atbalsts, lai veiktu nevēlamu blakusparādību ārstēšanu vai sniegtu palīdzību smagu blakusparādību gadījumā. Pacients, kas veic ārstēšanu mājās, un/vai aizbildnis jāapmāca atpazīt agrīnas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes.

Ja rodas nevēlamas blakusparādības, ir jāsamazina ievadīšanas ātrums vai jāpārtrauc infūzija. Nepieciešamā ārstēšana ir atkarīga no nevēlamo blakusparādību veida un smaguma. Šoka gadījumā nekavējoties pārtrauciet infūziju un veiciet šoka ārstēšanai paredzēto standarta terapiju.

Klīniskajos pētījumos nav novērotas hroniskas ādas izmaiņas. Jāatgādina pacientiem, ka ir jāziņo par jebkādiem hroniskiem iekaisumiem, mezgliem vai iekaisumiem, kas rodas infūzijas vietā un ilgst vairāk nekā dažas dienas.

Paaugstināta jutība pret IG 10%

Īstas paaugstinātas jutības reakcijas ir retas. Tās var īpaši rasties pacientiem ar anti IgA antivielām, tāpēc šādus pacientus ir jāārstē īpaši piesardzīgi. Pacientiem ar anti IgA antivielām, kam vienīgā ārstēšanas iespēja ir SCIg zāļu lietošana, ārstēšana ar HyQvia jāveic tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Dažos gadījumos cilvēka normālais imūnglobulīns var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos ar anafilaktisku reakciju pat tādiem pacientiem, kas pirms tam ir panesusi ārstēšanu ar cilvēka normālo imūnglobulīnu.

- Ja pastāv risks, ka pacientam varētu izveidoties alerģiskas reakcijas, tad šīs zāles drīkst ievadīt tikai tad, ja ir pieejama atbilstoša aprūpe dzīvībai bīstamu reakciju gadījumā.
- Pacienti jāinformē par anafilakses/paaugstinātas jutības reakciju agrīniem simptomiem (nātreņi, vispārēju nātreņi, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu un pazeminātu asinsspiedienu).
- Atkarībā no saistīto reakciju smaguma un medicīnas prakses, izmantojot premedikāciju, šāda veida reakcijas var novērst.
- Ja pacientam ir anafilaktiska reakcija vai smaga paaugstināta jutība pret cilvēka imūnglobulīnu, tas jāatzīmē pacienta medicīniskajā ierakstā.

Paaugstināta jutība pret rHuPH20

Ja, ievadot rHuPH20, rodas aizdomas par alerģiskām vai anafilaksei līdzīgām reakcijām, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāpielieto standarta terapija.

rHuPH20 imūngenitāte

Pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma rHuPH20, tika novērota ne-neitralizējošu un neitralizējošu antivielu veidošanās pret rHuPH20 komponentu. Pastāv iespēja, ka šīs antivielas var krusteniski reaģēt ar endogēno hialuronidāzi, par ko ir zināms, ka tas rodas pieaugušu vīriešu sēkliniekos, sēklinieku piedēklī un spermā. Nav zināms, vai šīm antivielām ir klīniska nozīme cilvēku organismā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Trombembolija

Ar imūnglobulīnu lietošanu ir saistīti arteriālās un venozās trombembolijas gadījumi, tostarp miokarda infarkts, insults, dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija. Pirms imūnglobulīnu lietošanas pacientiem ir jānodrošina pietiekama hidratācija. Piesardzība jāievēro pacientiem ar esošiem trombembolijas riska faktoriem (piemēram, vecums, paaugstināts asinsspiediens, cukura diabēts un asinsvadu saslimšanas vēsture vai trombotiski gadījumi, pacienti ar iegūtiem vai iedzimtiem trombofīlijas traucējumiem,

pacienti ar ilgstošu imobilizāciju, pacienti ar smagu hipovolēmiju vai slimībām, kas paaugstina asins viskozitāti). Pacienti, kam pastāv hiperviskozitātes risks, jānovēro, vai viņiem nerodas trombozes pazīmes un simptomi, kā arī jānosaka asins viskozitāte. Tromboze var rasties arī tad, ja nav zināmi riska faktori.

Pacienti ir jāinformē par tromboembolisku gadījumu pirmajiem simptomiem, tostarp par elpas trūkumu, ekstremitāšu sāpēm vai pietūkumu, fokālu neiroloģisku deficītu un sāpēm krūtīs, un pacientiem ir jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, tiklīdz rodas šie simptomi.

Hemolītiskā anēmija

Imūnglobulīnu produkti satur asins grupu antiviēlas (piemēram, A, B, D), kas var darboties kā hemolizīni. Šīs antiviēlas saistās ar eritrocītu epitopiem (kurus var noteikt, ja tiešais antiglobulīna tests [DAT, (Kumbsa tests)] ir pozitīvs) un reti var izraisīt hemolīzi. Imūnglobulīnu produktu recipienti ir jāuzrauga, lai noteiktu, vai neattīstās hemolīzes klīniskās pazīmes un simptomi.

Aseptisks meningīta sindroms (AMS — Aseptic meningitis syndrome)

Ir saņemti ziņojumi par aseptiskā meningīta sindromu saistībā ar IVIg un SCIg terapiju; parasti simptomi parādās dažas stundas līdz 2 dienas pēc imūnglobulīna ievadīšanas. Pacientiem jābūt informētiem par pirmajiem simptomiem, tie ietver - stipras galvassāpes, kakla stīvumu, miegainumu, drudzi, fotofobiju, sliktu dūšu un vemšanu. Pārtraucot ievadīt imūnglobulīnu, dažu dienu laikā bez komplikācijām var samazināties AMS. Cerebrospinālā šķidruma analīzes bieži ir pozitīvas uz pleocitozi līdz dažiem tūkstošiem šūnu mm³, galvenokārt granulocīti, un proteīnu līmenis ir palielināts līdz dažiem simtiem mg/dl.

AMS var parādīties biežāk, ja intravenozi tiek ievadīta liela deva (2 g/kg) imūnglobulīna (IVIg). Pēcregistrācijas dati neliecina par AMS tiešu saistību ar lielām devām. Biežāk AMS gadījumi tika novēroti sievietēm.

Ietekme uz seroloģiskiem testiem

Īslaicīga dažādu pasīvi pārnestu antiviēlu līmeņa paaugstināšanās pēc imūnglobulīnu ievadīšanas infūzijas veidā var uzrādīt maldinoši pozitīvus seroloģisko testu rezultātus.

Pasīva antiviēlu pārnese eritrocītu virsmas antigēnos (piemēram, A, B, D) var ietekmēt dažu seroloģisko testu rezultātus (piemēram, tiešais antiglobulīna tests eritrocītu antiviēlām (DAT, tiešais Kumbsa tests)).

Ja tiek ievadīts imūnglobulīns, testos, kur jānosaka beta D glikāna klātbūtne, lai diagnosticētu sēnīšu infekcijas, var tikt uzrādīti kļūdaini pozitīvi rezultāti. Šādi rezultāti var tikt uzrādīti vairākas nedēļas pēc zāļu infūzijas.

Infekciju izraisītāji

Sastāvā esošais cilvēka normālais imūnglobulīns un cilvēka seruma albumīns (rHuPH20 stabilizators) ir izgatavots no cilvēka plazmas. Standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas var rasties, lietojot no cilvēka asinīm vai plazmas gatavotus preparātus, ietver donoru atlasi, individuāli nodoto devu un plazmas fondu pārbaudi, lai noteiktu specifisku infekciju marķieru klātbūtni, un efektīvu soļu iekļaušanu ražošanas procesā vīrusu inaktivēšanai/likvidēšanai. Neskatoties uz to, lietojot no cilvēka asinīm vai plazmas gatavotas zāles, nevar pilnībā izslēgt infekciju izraisītāju pārnesšanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem, kā arī citiem patogēniem.

Iepriekš minētie pasākumi tiek uzskatīti par iedarbīgiem pret apvalkotiem vīrusiem, piemēram, cilvēka imūdeficīta vīrusu (HIV), B hepatīta vīrusu (HBV) un C hepatīta vīrusu (HCV), kā arī neapvalkotiem A hepatīta vīrusu (HAV) un parvovīrusu B19.

Klīniskie pierādījumi tomēr neapstiprina A hepatīta un parvovīrusa B19 pārnesanu ar imūnglobulīniem, turklāt tiek uzskatīts, ka antivielu daudzums ievērojami paaugstina drošību pret vīrusiem.

Nātrija saturs

IG 10% sastāvdaļa ir būtībā “nātriju nesaturoša”. rHuPH20 satur tālāk norādīto nātrija daudzumu (mg) katrā flakonā:

1,25 ml satur 5,0 mg nātrija.

2,5 ml satur 10,1 mg nātrija.

5 ml satur 20,2 mg nātrija.

10 ml satur 40,3 mg nātrija.

15 ml satur 60,5 mg nātrija.

Tas atbilst 0,25 līdz 3% no PVO rekomendētās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajam.

Pediatriskā populācija

Iepriekš minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan uz bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dzīvu novājinātu vīrusu vakcīnas

Imūnglobulīna ievadīšana uz laika periodu no 6 nedēļām līdz 3 mēnešiem var mazināt dzīvu novājinātu vīrusu vakcīnu, piemēram, masalu, masaliņu, cūciņu un vējbaku, iedarbību. Pēc šo zāļu ievadīšanas jānogaida vismaz 3 mēneši, lai veiktu vakcināciju ar dzīvu novājinātu vīrusu vakcīnām. Masalu gadījumā vajļinošā ietekme var saglabāties pat 1 gadu. Tāpēc jāpārbauda antivielu stāvoklis pacientiem, ko vakcinēs pret masalām.

Pediatriskā populācija

Iepriekš minētie mijiedarbības veidi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan uz bērniem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Šo zāļu lietošanas drošums grūtniecēm nav pārbaudīts kontrolētos klīniskos pētījumos, tādēļ sievietēm grūtniecības laikā un barojot ar krūti zāles jālieto piesardzīgi.

Deviņas sievietes, kuras jebkad bija ārstētas ar HyQvia, tika iesaistītas prospektīvā, nekontrolētā daudzcentru pēcreģistrācijas grūtniecības reģistrā (pētījums 161301). No 8 grūtniecībām ar zināmu iznākumu bija 8 dzīvi dzimuši jaundzimušie ar normāliem rādītājiem pēc Apgares skalas. Netika norādītas dzemdību komplikācijas. Netika ziņots par nelabvēlīgiem notikumiem saistībā ar šīm zālēm. Četrām (4) mātēm tika pārbaudītas anti-rHuPH20 saistošās vai neitralizējošās antivielas, un antivielas netika konstatētas.

Ir pierādīts, ka imūnglobulīna zāles šķērso placentas barjeru (trešajā trimestrī — pastiprināti). Klīniskā pieredze ar imūnglobulīniem liecina, ka nav sagaidāma kaitīga ietekme uz grūtniecības norisi vai augli un jaundzimušo.

Ir veikti attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumi, lietojot rHuPH20 pelēm un trušiem. Lietojot anti-rHuPH20 antivielas, nav novērota nelabvēlīga ietekme uz grūtniecību un augļa attīstību. Šo pētījumu laikā mātes antivielas pret rHuPH20 tika pārnestas uz pēcnācēju dzemdē. Antivielu pret

rHuPH20, kas ir šo zāļu komponents, ietekme uz cilvēka embriju vai cilvēka augļa attīstību pašlaik nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Imūnglobulīni izdalās pienā un var palīdzēt aizsargāt jaundzimušo pret patogēniem, kas ķermenī iekļūst caur gļotādu. Viens zīdains grūtniecības reģistrā (pētījums 161301) tika barots ar krūti. Par jebkādam nevēlamajām blakusparādībām ziņots kā par nesaistītām ar iepriekšēju vai pašreizēju ārstēšanu ar HyQvia.

Fertilitāte

Pašlaik nav pieejami klīniskie dati par šo zāļu drošumu attiecībā uz fertilitāti.

Klīniskā pieredze, izmantojot imūnglobulīnus, rāda, ka IG 10% nav kaitīgas ietekmes uz fertilitāti.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda rHuPH20 tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, kas saistīta ar reproduktīvajām spējām, lietojot devās, kas uzlabo IG 10% ievadīšanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var ietekmēt atsevišķas blakusparādības, kas saistītas ar šīm zālēm, piemēram, reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas blakusparādības, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jānogaida, līdz tās izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IG 10%

Var novērot arī šādas blakusparādības: drebuļi, galvassāpes, reibonis, drudzis, vemšana, alerģiskas reakcijas, vemšana, locītavu sāpes, pazemināts asinsspiediens un reizēm mērenas muguras sāpes.

Retos gadījumos cilvēka normālais imūnglobulīns var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos un atsevišķos gadījumos — anafilaktisko šoku pat tādiem pacientiem, kam iepriekšējās terapijas laikā nav bijusi paaugstinātas jutības reakcija.

Lokālas reakcijas infūzijas ievadīšanas vietā: bieži var rasties pietūkums, sāpīgums, apsārtums, indurācija, lokāls karstums, nieze, zilumi un izsitumi.

Ir novēroti gadījumi, ka, lietojot cilvēka normālo imūnglobulīnu, tiek konstatēts īslaicīgs aseptisks meningīts, īslaicīgas hemolītiskas reakcijas, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un/vai akūta nieru mazspēja, skatiet 4.4. apakšpunktu.

Lietojot IVIg un SCIg produktus, retos gadījumos tika konstatētas tromboemboliskas reakcijas, piemēram, miokarda infarkts, insults, plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze.

Ar infekciju izraisītajiem saistīto drošuma informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

rHuPH20

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, lietojot rHuPH20 pēcreģistrācijas periodā līdzīga sastāva produktos, kas tika ievadīti subkutāni, lai noteiktu subkutāni ievadītu šķīdumu vai zāļu

dispersiju un absorbciju, bija mērena reakcija infūzijas vietā, piemēram, eritēma un sāpes. Visbiežāk par tūsku tika ziņots, subkutāni ievadot lielu šķidruma apjomu.

Antivielas pret rHuPH20

Kopumā 13 no 38 personām, kas piedalījās pivotālajā PID pētījumā, šī klīniskā pētījuma laikā izveidojās antivielas, kas spēja piesaistīties rHuPH20 vismaz vienu reizi. Šīs antivielas nespēja neitralizēt rHuPH20. Saistība laika ziņā starp nevēlamām blakusparādībām un anti-rHuPH20 antivielām netika pierādīta. Pacientiem, kam izveidojās antivielas pret rHuPH20, netika novērota nelabvēlīgu blakusparādību biežuma vai smaguma palielināšanās.

HIDP pētījumos, kas ietvēra 289 novērošanas pacientgādus, kopumā 16 no 132 pacientiem, kuri saņēma rHuPH20, vismaz vienu reizi izveidojās pret rHuPH20 saistošas antivielas. Divām pētāmajām personām attīstījās anti-rHuPH20 neitralizējošas antivielas. Saistošu vai neitralizējošu antivielu pozitivitātes gadījumā efektivitātes vai drošuma problēmas netika konstatētas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

HyQvia drošums tika vērtēts 228 pacientiem, kuri saņēma kopā 7287 infūzijas 6 klīniskajos pētījumos. Tas ietvēra 4 klīniskos pētījumus (160602, 160603, 160902 un 161101) 124 pacientiem ar PID, kuri saņēma 3 202 infūzijas, un 2 klīniskos pētījumus (161403 Epoch 1 un 161505) 104 pacientiem ar HIDP, kuri saņēma 4085 HyQvia infūzijas.

Tālāk redzamā tabula ir izveidota saskaņā ar MedDRA (27.1) orgānu sistēmas klasifikāciju (orgānu sistēmas klasifikācijas un ieteikto terminu līmeni).

Sastopamības biežums tika vērtēts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas smaguma samazināšanās secībā.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums uz vienu infūziju, kas ziņots ar HyQvia ārstētiem pacientiem klīniskajos pētījumos (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 un 161505) un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā, ziņošanas biežums uz vienu pacientu vai infūziju.

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija (OSK)	Nevēlamās blakusparādības	Biežums uz vienu pacientu N = 228	Biežums uz vienu infūziju N = 7287
Infekcijas un infestācijas	Aseptisks meningīts*	Nav zināms	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība*	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži	Bieži
	Reibonis	Bieži	Retāk
	Migrēna	Bieži	Retāk
	Parestēzija	Bieži	Retāk
	Dedzināšanas sajūta	Bieži	Retāk
	Trīce	Bieži	Reti
	Cerebrovaskulārs notikums un išēmisks insults	Retāk	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	Sinusa tahikardija un tahikardija	Bieži	Retāk
	Hipertensija un paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži	Retāk

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija (OSK)	Nevēlamās blakusparādības	Biežums uz vienu pacientu N = 228	Biežums uz vienu infūziju N = 7287
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Bieži	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums	Bieži	Reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži
	Sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un jutīgums vēderā	Ļoti bieži	Retāk
	Caureja	Ļoti bieži	Retāk
	Vemšana	Ļoti bieži	Retāk
	Vēdera uzpūšanās	Bieži	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Apsārtums	Bieži	Retāk
	Nieze	Bieži	Retāk
	Izsitumi, eritematozi, makulozi, makopapulozi un papulozi izsitumi	Bieži	Retāk
	Nātrene	Bieži	Retāk
	Hiperhidroze	Bieži	Reti
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Bieži	Retāk
	Artralģija	Ļoti bieži	Retāk
	Diskomforts locekļos un sāpes ekstremitātēs	Bieži	Retāk
	Muguras sāpes	Bieži	Retāk
	Locītavu stīvums	Retāk	Retāk
	Muskuļu un skeleta sāpes krūtīs	Bieži	Retāk
	Sāpes cirksnī	Bieži	Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hemosiderinūrija	Bieži	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	• Lokālas reakcijas (kopā)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	- Diskomforts infūzijas vietā, sāpes infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā, sāpes un jutīgums punkcijas vietā	Ļoti bieži	Bieži
	- Eritēma infūzijas vietā un eritēma injekcijas vietā	Ļoti bieži	Bieži
	- Tūska infūzijas vietā, tūska injekcijas vietā, pietūkums infūzijas vietā, pietūkums injekcijas vietā un pietūkums (lokāls)	Ļoti bieži	Bieži
	- Nieze infūzijas vietā, nieze injekcijas vietā, nieze punkcijas vietā un vulvovagināla nieze	Ļoti bieži	Bieži
	- Ar infūziju saistīta reakcija	Bieži	Retāk
	- Zilums infūzijas vietā, zilums injekcijas vietā, hematoma infūzijas vietā, hematoma injekcijas vietā, asiņošana infūzijas vietā un zilums asinsvada punkcijas vietā	Bieži	Retāk
	- Reakcija infūzijas vietā, reakcija injekcijas vietā un reakcija punkcijas vietā	Bieži	Retāk
	- Sabiezējums infūzijas vietā, sabiezējums injekcijas vietā un mezgls infūzijas vietā	Bieži	Retāk
	- Krāsas izmaiņas infūzijas vietā	Bieži	Retāk

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija (OSK)	Nevēlamās blakusparādības	Biežums uz vienu pacientu N = 228	Biežums uz vienu infūziju N = 7287
	- Izsitumi infūzijas vietā un izsitumi injekcijas vietā	Bieži	Retāk
	- Sacietējums infūzijas vietā un sacietējums injekcijas vietā	Bieži	Retāk
	- Siltums infūzijas vietā	Bieži	Reti
	- Parestēzija infūzijas vietā un parestēzija injekcijas vietā	Bieži	Reti
	- Iekaisums infūzijas vietā	Bieži	Reti
	- Noplūde infūzijas vietā*	Nav zināms	Nav zināms
	Karstuma sajūta un drudzis	Ļoti bieži	Bieži
	Gripai līdzīga slimība*	Nav zināms	Nav zināms
	Astēnija, nogurums, letarģija un vārgums	Ļoti bieži	Bieži
	Drebuļi	Bieži	Retāk
	Tūska, perifēra tūska un pietūkums (sistēmisks)	Bieži	Retāk
	Lokāla tūska, perifēra tūska un ādas tūska	Bieži	Retāk
	Gravitācijas izraisīta tūska, dzimumorgānu tūska, cirkšņa pietūkums, vulvovagināls pietūkums	Bieži	Retāk
Izmeklējumi	Tiešais Kumbsa tests pozitīvs un Kumbsa tests pozitīvs	Bieži	Reti

* Nevēlamie notikumi no pēcreģistrācijas uzraudzības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Biežākās lokālās reakcijas, kas novērotas pivotālajos klīniskajos pētījumos, ir sāpes infūzijas vietā, eritēma infūzijas vietā un tūska infūzijas vietā. Lielākā daļa lokālo reakciju bija vieglas smaguma pakāpes un pašlimitējošas. PID pētījumos 2 lokālas blakusparādības bija smagas (sāpes infūzijas vietā un pietūkums infūzijas vietā), un HIDP pētījumos 4 gadījumi bija smagi (ekstravazācija infūzijas vietā, iekaisums infūzijas vietā, nieze infūzijas vietā un reakcija infūzijas vietā). PID pētījumos bija 2 pārejošas dzimumorgānu tūskas gadījumi, viens tika uzskatīts par smagu, un to izraisīja zāļu difūzija no infūzijas vietas vēderā. HIDP pētījumos bija viens vieglas dzimumorgānu tūskas (dzimumlocekļa pietūkuma) gadījums. Netika novērotas ādas izmaiņas, kas klīniskā pētījuma laikā neizzuda.

Pediatriskā populācija

PID

Pivotālajā pētījumā 160603 diviem no 24 pediatriskajiem pacientiem kopējais anti-rHuPH20 antivielu līmenis bija 1:160 vai augstāks. Nevienam nebija neitralizējošu antivielu.

Prospektīvā 4. fāzes daudzcentru pētījumā Eiropā tika novērtēti 42 bērni (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem), kuri iepriekš bija saņēmuši imūnglobulīna terapiju (pētījums 161504). Netika konstatētas jaunas drošuma problēmas. Nevienai pētāmajai personai nebija pozitīvs rezultāts (titrs ≥ 160) attiecībā uz anti-rHuPH20 antivielām ar saistīšanās spēju. Tika konstatēts, ka HyQvia ir drošs un labi panesams bērniem (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem) ar primāra imūndeficīta slimībām.

Klīnisko pētījumu rezultāti uzrāda līdzīgus drošuma profilus pieaugušajiem pacientiem un pediatriskajai populācijai, tostarp līdzīgu nevēlamo blakusparādību raksturu, biežumu, nopietnību un atgriezeniskumu.

HIDP

HyQvia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) ar HIDP, nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

Primārais imūndeficīts

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumos (ES 161302, ASV 161406) tika iekļauti attiecīgi 15 un 77 gados vecāki pacienti. Kopumā netika novērotas būtiskas drošuma atšķirības starp PID pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, un 18–65 gadus veciem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināmas pārdozēšanas sekas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnserumi un imūnglobulīni: imūnglobulīni, normāli cilvēka, ekstravaskulārai ievadīšanai, ATĶ kods: J06BA01.

Darbības mehānisms

IG 10% nodrošina šo zāļu terapeitisko iedarbību. rHuPH20 veicina IG 10% dispersiju un absorbciju.

Cilvēka normālais imūnglobulīns satur galvenokārt imūnglobulīnu G (IgG) ar plašu spektru antivielu, kas opsonizē un neitralizē infekciju izraisītājus. Cilvēka normālais imūnglobulīns satur IgG antivielas, kas sastopamas normālā populācijā. To parasti iegūst no cilvēka plazmas, kas savākta no vismaz 1 000 devām. Tam ir IgG apakšgrupu sadalījums, kas ir proporcionāli ļoti tuvs dabīgai cilvēka plazmai. Atbilstošas cilvēka normālā imūnglobulīna devas var atjaunot pārmērīgi zemu IgG līmeni līdz normālam līmenim. Iedarbības mehānisms citu indikāciju, kas nav aizstājterapija, gadījumā nav pilnībā noskaidrots, bet tas ietver imūnmodulējošu iedarbību.

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze ir šķīstoša rekombinanta cilvēka hialuronidāzes forma, kas pastiprina zemādas audu caurlaidību, īslaicīgi depolimerizējot hialuronānu. Hialuronāns ir polisaharīds, kas atrodams saistaudu starpšūnu matricā. To depolimerizē dabiska enzīmu hialuronidāze. Atšķirībā no intersticiālās matricas stabilajiem strukturālajiem komponentiem hialuronānam ir ļoti strauja aprīte ar pussabrukšanas periodu aptuveni 0,5 dienas. HyQvia rHuPH20 iedarbojas lokāli. Hialuronidāzes iedarbība ir atgriezeniska, un zemādas audu caurlaidība atjaunojas 24–48 stundu laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

PID

HyQvia efektivitāte un drošums tika novērtēts 3. fāzes pētījumā (160603) ar 83 pacientiem ar PID. Pacienti ar to tika ārstēti, izmantojot gan 3, gan 4 nedēļu terapijas intervālus kopumā 12 mēnešu garumā (sekojot īsam titrēšanas periodam). Deva tika noteikta, balsoties uz iepriekšējo ārstēšanu ar intravenozi ievadāmu IG 10% (320 līdz 1 000 mg/kg ķermeņa masas/4 nedēļās) un tika piemērota individuāli, nodrošinot atbilstošu IgG līmeni visu pētījuma laiku.

Pētījuma rezultāti par gadu, veicot ārstēšanu ar HyQvia, uzrādīja apstiprinātu, akūtu, smagu bakteriālu infekciju diapazonu 0,025 (vienpusīgā 99% ticamības intervāla augšējā robeža 0,046). Vispārējais infekciju diapazons HyQvia lietošanas laikā bija zemāks, nekā 3 mēnešus intravenozi lietojot IG 10%: HyQvia gada diapazona novērtējuma punkts visām infekcijām bija 2,97 (95% TI: 2,51 līdz 3,47), savukārt intravenozām IG 10% infūzijām — 4,51 (95% TI: 3,50 līdz 5,69).

Gandrīz visi subjekti varēja sasniegt to pašu devu intervālu, lietojot HyQvia, kāds tika sasniegts pie intravenozas ievadīšanas. Septiņdesmit astoņi (78) subjekti no 83 (94%) sasniedza to pašu 3 vai 4 nedēļu devu intervālu, bet vienam tas samazinājās no 4 līdz 3 nedēļām, vienam no 4 līdz 2 nedēļām un vienam no 3 līdz 2 nedēļām (2 subjekti aizgāja titrēšanas periodā).

Vidējais infūzijas vietu skaits mēnesī, lietojot HyQvia, bija 1,09, kas ir nedaudz zemāks nekā intravenozi ievadāmajam IG 10%, kur vidējais pētījumā izmantoto infūzijas vietu skaits bija 1,34, un ievērojami mazāks nekā vidējais infūzijas vietu skaits pētījumā izmantotajam subkutāni ievadāmajam IG 10% (21,43).

Sešdesmit seši (66) pacienti, kas pabeidza pivotālo 3. fāzes pētījumu, piedalījās paplašinātajā pētījumā (160902), lai izvērtētu HyQvia ilgtermiņa drošumu, panesību un efektivitāti pacientiem ar PID. Abos pētījumos kopā zāļu iedarbība pacientiem ar PID tika pētīta 187,69 pacientu gadus; pieaugušo pacientu populācijā visilgākais zāļu ievadīšanas periods bija 3,8 gadi, pediātriskajā populācijā — 3,3 gadi.

Pētījums 161302 (ES):

Šis neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums par HyQvia ilgtermiņa drošumu personām, kuras tika ārstētas ar HyQvia, tika veikts aptuveni 6 gadus. Kopumā pētījumā tika iekļauti 111 pieauguši pacienti. Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 46,2 (standartnovirze [SD]=14,69) gadi, un 14,2% (n=15) subjektu bija 65 gadus veci vai vecāki. Vairāk nekā puse pacientu bija sievietes (n=60, 56,6%), no kurām 56,7% bija reproduktīvā vecumā. Šis pētījums apstiprina zināmo HyQvia drošuma profilu.

Pētījums 161406 (ASV):

Šis neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums par HyQvia ilgtermiņa drošumu tika veikts aptuveni 6 gadus. Kopumā tika iekļauti 253 pieauguši pacienti ar PID. Vidējais vecums bija 57,0 gadi, 30,4% (n=77) bija 65 gadus veci vai vecāki, un 79,1% (n=200) bija sievietes, no kurām 22,5% (n=45) bija reproduktīvā vecumā. Šis pētījums apstiprina zināmo HyQvia drošuma profilu.

HIDP

Pētījums 161403 (ADVANCE-1)

Daudzcentru, randomizētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā 132 pieaugušiem indivīdiem ar HIDP tika veikts HyQvia efektivitātes, drošuma un panesamības novērtējums, lietojot to kā balstterapiju, lai novērstu recidīvu, kas ļauj pacientam pašam ievadīt kopējo terapeitisko devu ik pēc 2–4 nedēļām. Pētījumā tika iekļautas pētāmās personas, kuras skrīninga laikā bija ≥ 18 gadu vecas (vīrieši vai sievietes) un kurām saskaņā ar Eiropas Neirolģisko biedrību federācijas/perifēro nervu biedrības (EFNS/PNS) 2010. gada kritērijiem bija dokumentēta noteikta vai varbūtēja HIDP diagnoze. Visiem piemērotajiem indivīdiem iepriekš bija atbildes reakcija uz IgG terapiju (neirolģisko simptomu un

deficīta daļēja vai pilnīga izžušana), un viņi saņēma stabilu IVIg terapiju devu diapazonā, kas līdzvērtīgs kumulatīvai ikmēneša devai no 0,4–2,4 g/kg ķermeņa masas, ko intravenozi ievadīja vismaz 12 nedēļas pirms skrīninga. Primārais mērķa kritērijs bija to pētāmo personu īpatsvars, kurām novēroja recidīvu, ko definēja kā ≥ 1 punkta palielinājumu attiecībā pret sākotnējo punktu skaitu pirms SC terapijas 2 secīgi koriģētiem iekaisuma neiropatijas cēloņa un ārstēšanas (INCAT) invaliditātes rādītājiem, kas iegūti ar mazāk nekā septiņu dienu starplaiku.

Primārā mērķa kritērija analīze, izmantojot atbilstošas *post-hoc* stratēģijas, lai apstrādātu interaktīvos notikumus un trūkstošās iznākuma vērtības ar daudzkārtēju imputāciju, atklāja 15,5% recidīvu biežumu (95% TI: 8,36, 26,84) HyQvia grupā un 31,7% un 31,7% (95% TI: 21,96, 43,39) placebo grupās. Ārstēšanas atšķirība -16,2 (95% TI: -29,92, -1,27) liecināja par labu HyQvia salīdzinājumā ar placebo.

Pētījums 161505 (ADVANCE-3):

Pētījums 161505 bija 3.b fāzes, ilgtermiņa, daudzcentru pētījums par HyQvia subkutānu ārstēšanu pieaugušām pētāmajām personām ar HIDP, kuras iepriekš bija saņēmušas HyQvia terapiju (vai placebo) pētījumā 161403. Pētījuma galvenais mērķis bija apkopot ilgtermiņa datus par HyQvia drošumu, panesamību un efektivitāti (tikai kā izpēti pasākumi) pētāmo personu populācijā. Šajā pētījumā varēja piedalīties pētāmās personas, kuras pabeidza pētījumu 161403 Epoch 1 bez HIDP pasliktināšanās. Kopumā tika reģistrētas un ārstētas 85 pētāmās personas, kuras pabeidza pētījumu 161403 un atbilda pētījuma 161505 atlases kritērijiem. Vidējais HyQvia iedarbības ilgums bija 31,1 mēnesis (diapazons: no 0 līdz 77,3). Kopējais iedarbības laiks bija 219,9 pacientgadi. Drošuma rezultāti apstiprināja zināmo HyQvia drošuma profilu un neatklāja nekādas jaunas drošuma problēmas. Kopumā 10 no 77 novērtējamām pētāmajām personām pētījuma laikā attīstījās HIDP recidīvs. 6 mēnešu un gada recidīvu biežums bija attiecīgi 0,023 un 0,045.

Pediatriskā populācija

PID

Pivotālajos pētījumos HyQvia tika novērtēts, to izmantojot ārstēšanā līdz 3,3 gadiem (ar kopējo drošuma pieredzi, kas līdzvērtīga 48,66 pacientgadiem) 24 pediatrijas pacientiem, no kuriem 13 pacienti bija vecuma grupā no 4 līdz 12 gadiem un 11 pacienti bija vecumā no 12 līdz 18 gadiem (kā aprakstīts sadaļā Klīniskā efektivitāte un drošums). HyQvia farmakodinamiskajā iedarbībā vai efektivitātē un drošumā netika konstatētas vērā ņemamas atšķirības starp pediatrijas pacientiem un pieaugušajiem. Skatiet 4.2. un 4.8. apakšpunktu.

4. fāzes nekontrolētā daudzcentru pētījumā zāles tika novērtētas 42 bērniem (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem), kuri iepriekš bija saņēmuši imūnglobulīna terapiju. Pēc ārstēšanas bērniem ar primāra imūndeficīta slimībām netika konstatētas jaunas drošuma problēmas.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus HyQvia vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās PID ārstēšanai kā aizstājterapijas modelim (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

HIDP

HyQvia nav novērtēts klīniskajos pētījumos pediatriskiem pacientiem (no 0 līdz 18 gadiem) ar HIDP.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc HyQvia subkutānas ievadīšanas PID pacientiem maksimālā IgG koncentrācija serumā recipienta asinsritē tiek sasniegta aptuveni pēc 3 līdz 5 dienām.

IgG un IgG savienojumi tiek sadalīti retikuloendoteliālās sistēmas šūnās.

PID

HyQvia farmakokinētika (FK) tika novērtēta klīniskajos pētījumos (160601, 160602 un 160603) pacientiem ar PID vecumā no 12 gadiem. Dati no PID klīniskajiem pētījumiem parāda, ka minimālais IgG līmenis serumā saglabājas, izmantojot dozēšanas režīmu 320 līdz 1 000 mg/kg ķermeņa svara/4 nedēļās ar 3 vai 4 nedēļu intervālu.

Farmakokinētiskie rezultāti ir parādīti tālāk redzamajā tabulā salīdzinājumā ar datiem, kas iegūti tajā pašā pētījumā, intravenozi ievadot IG 10%.

4. tabula. HyQvia farmakokinētiskie parametri salīdzinājumā ar intravenozi ievadāmu IG 10%

Parametrs	HyQvia Mediāna (95% TI) N=60	IVIG 10% Mediāna (95% TI) 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 līdz 11,2)	10,1 (9,5 līdz 10,9)
AUC nedēļā [g*dienas/l]	90,52 (83,8 līdz 98,4)	93,9 (89,1 līdz 102,1)
T _{max} [dienas]	5,0 (3,3 līdz 5,1)	0,1 (0,1 līdz 0,1)
Galējais klīrenss vai klīrenss [ml/kg/dienas]	1,6 (1,4 līdz 1,79)	1,4 (1,2 līdz 1,4)
Terminālais pusperiods [dienas]	45,3 (41,0 līdz 60,2)	35,7 (32,4 līdz 40,4)

HIDP

Pilns HyQvia farmakokinētiskais profils klīniskajā pētījumā (161403) netika vērtēts pacientiem ar HIDP vecumā no 18 gadiem. Visa pētījuma laikā tika novērtēts tikai kopējais IgG līmenis serumā. Kopumā HyQvia terapijas periodos kopējais IgG līmenis serumā saglabājās stabils. Pētāmajām personām, kurām attīstījās recidīvs un kuri pārgāja uz IVIg (n = 6), kopējais IgG minimālais līmenis serumā arī bija stabils HyQvia vai IVIg terapijas periodā.

Kopējā IgG minimālā līmeņa serumā mediāna HIDP gadījumā bija par aptuveni 40% augstāks nekā PID gadījumā.

Pediatriskā populācija

PID

Klīniskajā pētījumā ar HyQvia netika konstatētas atšķirības IgG minimālajā plazmas līmenī starp pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem.

HIDP

HyQvia nav novērtēts klīniskajos pētījumos pediatriskiem pacientiem (no 0 līdz 18 gadiem) ar HIDP.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Imūnglobulīni ir normāla cilvēka organisma sastāvdaļa.

IG 10% drošums ir pierādīts vairākos neklīniskajos pētījumos. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi par atkārtotas devas toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti dzīvniekiem nav realizējami, jo rodas pret heterologiem proteīniem izveidojušos antivielu indukcija un mijiedarbība.

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, kur tiktu vērtēta rHuPH20 kancerogenitāte un mutagenitāte. Pelēm, trušiem un pērtiķiem (makakiem *Macaca fascicularis*), kam tika ievadītas antivielas, kas saistās ar rHuPH20 un sugai tipisku hialuronidāzi, nav novērota nevēlama iedarbība uz fertilitāti. Ir novērota atgriezeniska neauglība vīriešu un sieviešu dzimuma jūscūciņām, kas tika imunizētas antivielu izstrādei pret hialuronidāzi. Taču pelēm, trušiem, aitām un pērtiķiem (makakiem *Macaca fascicularis*) pēc imunizācijas antivielas pret hialuronidāzi reprodukciju neietekmēja. Nav zināms, vai antivielas, kas saistās ar rHuPH20, ietekmē cilvēka fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cilvēka normālais imūnglobulīns (IG 10%) flakonā

Glicīns
Ūdens injekcijām

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20) flakonā

Nātrijs hlorīds
Nātrijs fosfāts, dibāziskais
Cilvēka albumīns
Etilēndiamīntetraetiķskābes (EDTA) dinātrijs
Kalcija hlorīds
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Zāles atļauts uzglabāt temperatūrā no +8 °C līdz +25 °C ne ilgāk kā 3 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neatdzesēt. Izmest pēc 3 mēnešiem vai pēc derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kas iestājas ātrāk.

Izņemšanas no ledusskapja datums jāpieraksta uz ārējā iepakojuma.

Nesasaldēt.

Uzglabājiet flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu tos no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Cilvēka normālais imūnglobulīns (IG 10%) flakonā

Šķīdums 25, 50, 100, 200 vai 300 ml flakonos (I klases stikls) ar aizbāzni (brombutilgumija).

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20) flakonā

Šķīdums 1,25, 2,5, 5, 10 vai 15 ml flakonos (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutilgumija).

Iepakojuma izmēri:

viens flakons ar IG 10% un viens flakons ar rHuPH20 divu flakonu vienībā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas zāles jāsasilda līdz istabas temperatūrai. Neizmantojiet sildierīces, tostarp mikroviļņu krāsnis.

IG 10% ir dzidrs vai viegli lāsmojošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums. rHuPH20 ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

Šīs zāles sastāv no 2 flakoniem. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet abus flakonus, vai tiem nav mainījusies krāsa un radušās nogulsnes. Nedrīkst lietot šķīdumu, ja tas ir duļķains vai ir redzamas nogulsnes.

Nekratīt.

HyQvia komponentus pirms ievadīšanas nedrīkst sajaukt.

Lai piekļūtu rHuPH20 flakonā, nelietojiet ventilējamās flakona piekļuves ierīces.

Veicot HyQvia sagatavošanu un infūziju, izmantojiet aseptisku ievadīšanas tehniku. Ja vajadzīgās infūzijas devas sasniegšanai nepieciešams vairāk kā viens zāļu, IG 10% vai rHuPH20 flakons, tad IG 10% un/vai rHuPH20 pirms ievadīšanas atbilstošajos šķīdumu konteineros ir jāgatavo atsevišķi. Daļēji izlietoti flakoni ir jālikvidē.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 16. maijs

Pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms HyQvia izplatīšanas (attiecīgā gadījumā) vai lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāsaskaņo ar nacionālo kompetento iestādi programmas saturs un formāts, tostarp saziņas līdzekļi, izplatīšanas veidi un citi programmas aspekti.

Izglītojošie materiāli ir paredzēti, lai nodrošinātu atbilstošu HyQvia un tā palīgvielu ievadīšanas secību, lai mazinātu zāļu ievadīšanas kļūdu risku pacientiem, kuri piedalās zāļu ievadīšanā mājās.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tirgo HyQvia, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, kuriem paredzēts lietot HyQvia, ir pieejams/tiek nodrošināts šāds izglītojošais materiāls:

- **izglītojošais materiāls ārstam;**
- **pacienta informācijas komplekts.**

Izglītojošais materiāls ārstam:

- zāļu apraksts;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem (VAS).

Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem (VAS):

- informācija par HyQvia, tostarp apstiprinātā indikācija saskaņā ar zāļu aprakstu;
- Detalizēts ievadīšanas procedūru apraksts HyQvia infūzijas ievadīšanai ar infūzijas šļirci (perfuzoru) un ar peristaltisku infūzijas sūkni ar norādēm par konsultāciju, lai ikvienā procesa solī pacientam uzsvērtu:
 - pareizu HyQvia sagatavošanu un ievadīšanu (t.i. rekombinantā cilvēka hialuronidāzes flakona (HY) infūzija pirms cilvēka normālā imūnglobulīna 10% flakona (IG));
 - aseptiskas tehnikas ievērošanu;
 - iespējamo blakusparādību (piem., lokālas infūzijas vietas reakcijas, alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas) agrīnu pazīmju un simptomu identificēšanu un veicamajām darbībām, ja rodas reakcijas, tostarp informācija par to, kad jāsazinās ar VAS;
- pacientiem un/vai viņu aprūpētājiem tiks prasīts demonstrēt apmācošajam VAS, ka viņi spēj veiksmīgi ievadīt HyQvia. Pareiza ievades tehnika ir jāpārbauda regulāri;
- cik svarīgi ir ziņot par blakusparādībām, piemēram, ar infūziju saistītām reakcijām un alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām.

Pacienta informācijas komplekts:

- lietošanas instrukcija;
- pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata;
- pacienta dienasgrāmata.
- **Pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata:**
 - detalizēts, pakāpenisks apraksts par pareizu HyQvia infūzijas sagatavošanu un ievadīšanas tehniku;
 - detalizēts apraksts par patstāvīgu ievadīšanu, HyQvia infūziju ar infūzijas šļirci sūkni un ar peristaltisku infūzijas sūkni;
 - potenciālā(-o) riska(-u) apraksts saistībā ar HyQvia izmantošanu, proti: lokālas infūzijas vietas reakcijas un alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas (pazīmes un simptomi);

- rekomendācijas iespējami ar HyQvia ārstēšanu saistītu blakusparādību pārvaldīšanai, kā arī informācija par to, kad sazināties ar VAS;
 - cik svarīgi ir ziņot par blakusparādībām, kā arī instrukcijas par to, kā ziņot;
 - tīmekļa vietnes funkcija ļauj klikšķināt uz animācijām, lai vadītu pacientus cauri ievadīšanas secībai.
- **Pacienta dienasgrāmata:**
 - tiks nodrošināts infūziju žurnāls, lai dokumentētu laiku, datumu, devu, infūzijas vietu un pacientam radušos simptomus;
 - infūzijas žurnālā būs ietverts arī piesardzības pasākumu apraksts, lai samazinātu iespējamās blakusparādības saistībā ar HyQvia lietošanu;
 - infūziju žurnāls atvieglos regulāru pacienta veselības stāvokļa uzraudzīšanu un atvieglos sarunas ar VAS.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G UN 30 G)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HyQvia 100 mg/ml infūziju šķīdums subkutānai lietošanai
cilvēka normālais imūnglobulīns
human normal immunoglobulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Cilvēka normālā imūnglobulīna flakons: 100 mg/ml, vismaz 98% ir IgG
Maksimālais imūnglobulīna A (IgA) saturs: 140 mikrogrami/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cilvēka normālā imūnglobulīna flakons: glicīns, ūdens injekcijām.

Rekombinantas cilvēka hialuronidāzes flakons: cilvēka hialuronidāze. Nātrija hlorīds, nātrija fosfāts, cilvēka albumīns, etilēndiamīntetraetiskābes dinātrijs, kalcija hlorīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām subkutānai lietošanai

1 flakons cilvēka normālā imūnglobulīna

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 flakons rekombinanta cilvēka hialuronidāze

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

Abu flakonu saturu pirms ievadīšanas nedrīkst sajaukt.

Vispirms ievadīt rekombinanto cilvēka hialuronidāzi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Zāles atļauts uzglabāt temperatūrā no +8 °C līdz +25 °C ne ilgāk kā 3 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neatdzesēt. Izmest pēc 3 mēnešiem vai pēc derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kas iestājas ātrāk.

Izņemšanas no ledusskapja datums jāpieraksta uz ārējā iepakojuma.

Nesasaldēt.

Uzglabājiet flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu tos no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna, Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

HyQvia 100 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA UZLĪME CILVĒKA NORMĀLAIS IMŪNGLOBULĪNS (5 G, 10 G, 20 G UN 30 G)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HyQvia 100 mg/ml infūzija subkutānai lietošanai
cilvēka normālais imūnglobulīns
human normal immunoglobulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Imūnglobulīns: 100 mg/ml, vismaz 98% ir IgG
Maks. imūnglobulīna A (IgA) saturs: 140 µg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Infūzija subkutānai lietošanai

1 flakons

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai.

2. infūzija.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Vienna, Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA UZLĪME CILVĒKA NORMĀLAIS IMŪNGLOBULĪNS (2,5 G)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

HyQvia 100 mg/ml infūzija subkutānai lietošanai
cilvēka normālais imūnglobulīns
Tikai s.c. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

2. infūzija.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 g/25 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA UZLĪME REKOMBINANTA CILVĒKA HIALURONIDĀZE (1,25 ML)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Infūzija subkutānai lietošanai zālēm HyQvia
hialuronidāze
Tikai s.c. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

1. infūzija.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,25 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA UZLĪME REKOMBINANTA CILVĒKA HIALURONIDĀZE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Infūzija subkutānai lietošanai zālēm HyQvia
hialuronidāze
Tikai s.c. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

1. infūzija.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

HyQvia 100 mg/ml infūziju šķīdums subkutānai lietošanai cilvēka normālais imūnglobulīns human normal immunoglobulin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir HyQvia un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms HyQvia lietošanas
3. Kā lietot HyQvia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt HyQvia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir HyQvia un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir HyQvia

HyQvia satur 2 šķīdumus infūzijai (pilienu veidā) zem ādas (subkutāni vai s.c. infūzijai).

Zāles ir pieejamas kā viens iepakojums, kas satur

- vienu flakonu 10% cilvēka normālā imūnglobulīna (aktīvā viela);
- vienu flakonu rekombinantās cilvēka hialuronidāzes (substance, kas atvieglo 10% cilvēka normālā imūnglobulīna nonākšanu asinīs).

10% cilvēka normālais imūnglobulīns pieder zāļu grupai, ko sauc par “cilvēka normālo imūnglobulīnu”. Imūnglobulīni ir pazīstami arī kā antivielas, un tie ir arī veselu cilvēku asinīs. Antivielas ir daļa no imūnsistēmas (organisma dabīgās aizsargspējas) un palīdz organismam cīnīties pret infekcijām.

Kā HyQvia iedarbojas

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze ir olbaltumviela, kas atvieglo imūnglobulīnu ievadīšanu zem ādas infūzijas (pilienu) veidā un to nonākšanu asinsritē.

Imūnglobulīni, kas atrodas flakonā, tiek iegūti no veselu cilvēku asinīm. Imūnglobulīnus ražo cilvēka imūnsistēma. Tie palīdz organismam cīnīties ar baktēriju un vīrusu izraisītām infekcijām vai saglabāt līdzsvaru imūnsistēmā (saukta par imūnmodulāciju). Zāles iedarbojas tieši tādā pašā veidā, kā imūnglobulīni, kas dabiski atrodas asinīs.

Kādam nolūkam lieto HyQvia

Aizstājterapija pieaugušajiem un bērniem (no 0 līdz 18 gadiem)

HyQvia lieto pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu, kam organismā ir nepietiekams daudzums antivielu un kam bieži rodas infekcijas, kā arī pacientiem šādās grupās:

- pacientiem ar iedzimtu nespēju vai ar samazinātu spēju ģenerēt antivielas (primārais imūndeficīts);
- pacientiem, kuriem ir smagas vai atkārtotas infekcijas pavājinātas imūnsistēmas dēļ, ko izraisījuši citi stāvokļi vai terapijas (sekundārais imūndeficīts).

Regulāras un atbilstošas HyQvia devas var paaugstināt pārmērīgi zemu imūnglobulīna līmeni Jūsu asinīs līdz normālam līmenim (aizstājterapija).

Imūnmodulējoša terapija pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem)

HyQvia lieto pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) ar hronisku iekaisīgu demielinizējošu poliradikuloneiropātiju (HIDP), kas ir autoimūnas slimības forma. HIDP raksturīgs hronisks perifēro nervu iekaisums, kas izraisa muskuļu vājumu un/vai nejutīgumu galvenokārt kājās un rokās. Tiek uzskatīts, ka paša organisma imūnsistēma uzbrūk perifērajiem nerviem un izraisa nervu bojājumus un iekaisumu. Tiek uzskatīts, ka HyQvia sastāvā esošie imūnglobulīni palīdz aizsargāt nervus no imūnsistēmas bojājumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms HyQvia lietošanas

HyQvia nedrīkst injicēt vai ievadīt infūzijas veidā:

- ja Jums ir alerģija pret imūnglobulīniem, hialuronidāzi, rekombinantu hialuronidāzi vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (sastāvdaļas minētas 6. sadaļā “Iepakojuma saturs un cita informācija”);
- ja jums asinīs ir antivielas pret imūnglobulīnu A (IgA); tās var rasties, ja jums ir IgA deficīts; tā kā HyQvia satur IgA zīmes (ar parastām metodēm nepierādāms vielas/piemaisījumu daudzums), jums var rasties alerģiskas reakcijas;
- asinsvadā (intravenozi) vai muskulī (intramuskulāri).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms HyQvia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

- ▶ Ja kāds no tālāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums, pastāstiet par tiem ārstam vai veselības aprūpes speciālistam.
- Jums vai Jūsu bērnam var rasties alerģiskas reakcijas pret imūnglobulīniem, to nemaz nezinot. Alerģiskas reakcijas, piemēram, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās vai anafilaktiskais šoks (strauja asinsspiediena pazemināšanās ar citiem simptomiem, piemēram, kakla pietūkumu, apgrūtinātu elpošanu un ādas izsitumiem), rodas reti, bet reizēm tās var rasties pat tad, ja līdzīga terapija iepriekš jums nav radījusi problēmas. Ja jums ir IgA deficīts un ir antivielas pret IgA, jūs atbilstat alerģisku reakciju paaugstinātai riska grupai. Minēto reto alerģisko reakciju simptomu pazīmes ir šādas:
 - reibumam līdzīgs stāvoklis, reibonis, nespēks;
 - ādas izsitumi un nieze, mutes dobuma vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana;
 - patoloģiska sirdsdarbība, sāpes krūtīs, zilas lūpas vai roku un kāju pirksti;
 - neskaidra redze.

- Ja jūs infūzijas laikā ievērojat kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu. Ārsts vai medmāsa izlems, vai samazināt infūzijas ātrumu, vai arī apturēt to pilnībā.

Ārsts vai medmāsa lēnas infūzijas veidā ievadīs rekombinanto cilvēka hialuronidāzi (HY) un pēc tam imūnglobulīnu (IG), un pirmās infūzijas laikā uzmanīgi Jūs novēros, lai nekavējoties varētu konstatēt jebkādas alerģiskas reakcijas un ārstēt tās.

- Ārsts pievērsīs īpašu uzmanību, ja Jums ir liekais svars, esat vecāka gadagājuma cilvēks, Jums ir diabēts, esat bijis ilgstoši piesaistīts pie gultas, Jums ir augsts asinsspiediens, Jums ir samazināts asins tilpums (hipovolēmija), Jums ir asinsvadu problēmas (asinsvadu slimības), Jums ir nosliece uz pastiprinātu asins recēšanu (trombofīlija vai trombotiskas epizodes) vai Jums ir slimība vai stāvoklis, kas izraisa asins sabiezēšanu (hiperviskoza asinis). Šādos gadījumos (lai gan tikai ļoti reti) imūnglobulīni var paaugstināt sirdslēkmes (sirds infarkta), insulta, asins recekļu veidošanās risku plaušās (plaušu embolija) vai asinsvada nosprostošanās risku kājā.

- Ja infūzijas laikā pamanāt kādu no šiem simptomiem, tostarp elpas trūkumu, sāpes, ekstremitāšu pietūkumu un sāpes krūtīs, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmācai. Viņi izlems, vai palēlināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt to pilnībā.

Ārsts vai medmāsa rūpīgi uzraudzīs Jūs visu infūziju laikā, lai varētu konstatēt un nekavējoties ārstēt jebkādas trombotiskus notikumus.

- Jūs saņemsiet šo zāļu lielas devas vai nu 1, vai 2 dienās, kā arī tad, ja Jums ir A, B vai AB asinsgrupa un Jums ir iekaisīga pamatslimība. Šādos gadījumos ir ziņots, ka imūnglobulīni paaugstina sarkano asinsķermenīšu sabrukšanas (hemolīzes) risku.
- Saistībā ar imūnglobulīnu terapiju ir ziņots par apvalku, kas aptver galvas un muguras smadzenes, iekaisumu (aseptiska meningīta sindroms).
 - Ja pēc infūzijas pamanāt kādu no šīm pazīmēm un simptomiem, tostarp stipras galvassāpes, kakla stīvumu, miegainību, drudzi, fotofobiju, sliktu dūšu un vemšanu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmācai.

Jūsu ārsts izlems, vai ir nepieciešamas papildu pārbaudes un vai jāturpina HyQvia terapija.

Infūzijas ātrums

Ir ļoti svarīgi veikt zāļu infūziju pareizā ātrumā. Ja HyQvia ievadīsiet mājas apstākļos, ārsts vai medmāsa ieteiks attiecīgo piemērojamo infūzijas ātrumu (skatiet 3. apakšpunktu “**Kā lietot HyQvia**”).

Uzraudzība infūzijas laikā

Konkrētas blakusparādības ir biežāk sastopamas tad, ja:

- HyQvia Jums ievada pirmo reizi;
- Jūs lietojāt citu imūnglobulīnu un tad tā vietā saņemat HyQvia;
- ir pagājis ilgāks laika posms (t.i., vairāk nekā 2 vai 3 infūziju cikli), kopš pēdējo reizi saņēmāt HyQvia.
 - Šādā gadījumā pirmās infūzijas laikā un stundu pēc tās pārtraukšanas Jūs rūpīgi novēros.

Visos citos gadījumos HyQvia dažu pirmo infūziju laikā un vismaz 20 minūtes pēc zāļu saņemšanas medicīniskajam personālam Jūs jāuzrauga.

Ārstēšanās mājas apstākļos

Pirms ārstēšanās uzsākšanas mājās apstākļos ir jānozīmē aizbildnis. Jūs un Jūsu aizbildni apmācīs atpazīt agrīnas blakusparādības, it īpaši alerģisku reakciju, pazīmes. Aizbildnim ir jāpalīdz novērot iespējamo blakusparādību izpausmes. Infūzijas laikā jāpievērš uzmanība iespējamo blakusparādību

pirmajā pazīmēm (lai iegūtu papildinformāciju, skatiet 4. apakšpunktu “**Iespējamās blakusparādības**”).

- ▶ Ja novērojat jebkādas blakusparādības, Jums vai Jūsu aizbildnim infūzijas ievadīšana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu.
- ▶ Ja Jums attīstās smagas pakāpes blakusparādības, Jums vai Jūsu aizbildnim nekavējoties ir jāmeklē neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Lokālas infekcijas izplatīšanās

HyQvia infūzijas veidā nedrīkst ievadīt tādas vietas tuvumā vai vietā, kur ādā ir radusies infekcija vai kur tā ir sarkana un uztūkusi, jo tādējādi var rasties infekcijas izplatīšanās.

Klīniskajos pētījumos nav novērotas ilglaicīgas (hroniskas) ādas izmaiņas. Ziņojiet ārstam par jebkādiem ilglaicīgiem iekaisumiem, sacietējumiem (mezgliem) vai iekaisumiem, kas rodas infūzijas vietā un ilgst vairāk nekā dažas dienas.

Ietekme uz asins analīžu rādītājiem

HyQvia satur dažādu antivielu klāstu, no kurām dažas var ietekmēt asins analīžu rādītājus (seroloģisko testu rādītājus).

- ▶ Pirms asins analīžu veikšanas pastāstiet ārstam, ka saņemat HyQvia terapiju.

Informācija par HyQvia izejmateriālu

HyQvia sastāvā esošais 10% cilvēka normālais imūnglobulīns un cilvēka seruma albumīns (rekombinantas cilvēka hialuronidāzes sastāvdaļa) ir izgatavots no cilvēka plazmas (asiņu šķidrā daļa). Izgatavojot zāles no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek veikti noteikti pasākumi, lai novērstu infekciju pārnesšanas risku pacientam. Tie ir šādi:

- rūpīga asins un plazmas donoru atlase, lai pārliccinātos, vai par donoriem nekļūst cilvēki, kuri ir infekciju pārnesšanas riska grupā;
- individuāli ziedoto asiņu un plazmas fondu pārbaude, lai noskaidrotu vīrusu vai infekciju klātbūtni.

Turklāt šo preparātu ražošanā asiņu un plazmas pārstrādes laikā ir iekļauti pasākumi, kas ļauj inaktivēt vai iznīcināt vīrusus. Neraugoties uz šiem pasākumiem, no cilvēka asinīm vai plazmas izgatavotu zāļu lietošanā nevar pilnībā izslēgt infekciju pārnesšanas risku. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauna veida vīrusiem, kā arī cita veida infekcijām.

HyQvia ražotāja veiktie pasākumi tiek uzskatīti par iedarbīgiem attiecībā uz apvalkotiem vīrusiem, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), hepatīta B vīrusu un hepatīta C vīrusu, kā arī neapvalkotu hepatīta A vīrusu un parvovīrusu B19.

Imūnglobulīnu lietošana netiek saistīta ar inficēšanos ar A hepatīta vīrusu vai parvovīrusu B19, iespējams, tāpēc, ka HyQvia sastāvā esošajām antivielām piemīt aizsargājošas īpašības.

- ▶ Katru reizi, lietojot HyQvia, ir īpaši ieteicams savā terapijas dienasgrāmatā atzīmēt šādus datus:
 - zāļu nosaukums;
 - ievadīšanas datums;
 - zāļu sērijas numurs;
 - injicētais tilpums, plūsmas ātrums, infūzijas ievadīšanas vietu skaits un atrašanās vieta.

Bērni un pusaudži

Aizstājterapija

Uz bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) attiecas tās pašas indikācijas, deva un infūzijas biežums kā pieaugušajiem.

Imūnmodulējoša terapija HIDP pacientiem

HyQvia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (no 0 līdz 18 gadiem) ar HIDP, nav pierādīta.

Citas zāles un HyQvia

Pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Vakcīnas

HyQvia var mazināt dažu vīrusu vakcīnu iedarbību, piemēram, vakcīnu pret masalām, cūciņām un vējbakām (dzīvu vīrusu vakcīnas). Tādēļ pēc HyQvia ievadīšanas, iespējams, nāksies nogaidīt pat 3 mēnešus, līdz varēsiet saņemt noteiktas vakcīnas. Iespējams, ka pēc HyQvia saņemšanas ir jānogaida pat 1 gads, līdz varēsiet saņemt masalu vakcīnu.

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai medmāsai, kas ievada vakcīnu, ka saņemat HyQvia terapiju.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Dati par rekombinantās cilvēka hialuronidāzes ilgstošas lietošanas ietekmi uz grūtniecību, barošanu ar krūti un auglību ir ierobežoti. HyQvia grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jālieto tikai pēc konsultēšanās ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

HyQvia terapijas laikā pacientiem var rasties blakusparādības (piemēram, reibonis un slikta dūša), kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Rodoties šādām reakcijām, Jums vai Jūsu bērnam ir jānogaida, lai tās pāriet, un tikai pēc tam jāatsāk šīs darbības. Par visām blakusparādībām, kas Jums vai Jūsu bērnam varētu būt, konsultējieties ar ārstu.

HyQvia satur nātriju

Šīs zāles satur no 5,0 līdz 60,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā HyQvia rekombinantās cilvēka hialuronidāzes flakonā. Tas ir līdzvērtīgi no 0,25 līdz 3% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam. IG 10% sastāvdaļa būtībā ir “nātriju nesaturoša”.

3. Kā lietot HyQvia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

HyQvia infūzijas veidā ir jāievada zem ādas (subkutāna vai s.c. ievadīšana).

Ārstēšanu ar HyQvia uzsāk ārsts vai medmāsa, bet Jums var atļaut lietot zāles mājās, tiklīdz būsiet saņēmis pirmās dažas infūzijas ārsta uzraudzībā un Jūs (un/vai Jūsu aizbildnis) būsiet atbilstoši apmācīts. Jūs kopā ar ārstu pieņemsiet lēmumu, vai varat lietot HyQvia mājās apstākļos. Neuzaīciet HyQvia terapiju mājās apstākļos, līdz nav saņemtas pilnīgas instrukcijas.

Devas

Aizstājterapija

Jūsu ārsts aprēķinās pareizo devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa svaru, jebkādas iepriekšējas terapijas, kuras Jums, iespējams, ir bijušas, un Jūsu atbildes reakciju. Ieteicamā sākumdeva sastāvno 400 līdz 800 mg aktīvās vielas uz ķermeņa kg mēnesī. Terapijas sākumā Jūs saņemsiet vienu ceturtdaļu šīs devas ar 1 nedēļas intervālu. Šī deva ar katru nākamo infūziju pakāpeniski tiks palielināta ik pēc 3–4 nedēļām. Reizēm Jūsu ārsts var ieteikt lielākas devas sadalīt un vienlaicīgi ievadīt 2 vietās. Ārsts var devu koriģēt atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

Imūnmodulējoša terapija

Jūsu ārsts aprēķinās pareizo devu, pamatojoties uz iepriekš saņemto ārstēšanu un Jūsu reakciju uz ārstēšanu. Terapija parasti tiek uzsākta 1 līdz 2 nedēļas pēc pēdējās subkutāni ievadītās imūnglobulīna infūzijas atbilstoši aprēķinātajai nedēļas ekvivalentajai devai. Ārsts var pielāgot devu un biežumu atkarībā no jūsu reakcijas uz ārstēšanu.

Ja tiek pārsniegta maksimālā dienas deva (> 120 g) vai ja nevarat panest imūnglobulīna infūzijas tilpumu, devu var sadalīt un ievadīt vairāku dienu laikā ar 48 līdz 72 stundu starplaiku, lai nodrošinātu pareizu uzsūkšanos un ievadīšanu; un arī hialuronidāze ir atbilstoši jāsadala.

Ārstēšanas uzsākšana

Ārstēšanu uzsāks ārsts vai medmāsa ar zināšanām par to, kā ārstēt pacientus ar novājinātu imūnsistēmu (imūndeficītu) un HIDP un kā sagatavot pacientus terapijai mājas apstākļos. Infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc tās apturēšanas jūs rūpīgi novēros, lai pārlicinātos, vai panesat šīs zāles. Sākotnēji ārsts vai medmāsa izmantos lēnu infūzijas ātrumu, pirmās un turpmāko infūziju laikā to pakāpeniski palielinot. Kad ārsts vai medmāsa noteiks jums piemēroto devu un infūzijas ātrumu, iespējams, jūs varēsiet ārstēšanos turpināt mājas apstākļos.

Ārstēšanās mājas apstākļos

Nelietojiet HyQvia mājās, kamēr neesat saņēmis norādījumus un apmācību no veselības aprūpes speciālista.

Jums sniegs norādījumus par šādām tēmām:

- infūzijas bez mikrobu klātbūtnes (aseptiskas) metodes;
- infūzijas sūkņa vai šļirces vadības ierīces lietošana (ja nepieciešams);
- terapijas dienasgrāmatas rakstīšana;
- smagas pakāpes blakusparādību gadījumā veicamie pasākumi.

Jums ir precīzi jāievēro ārsta norādījumi, kas attiecas uz devu, infūzijas ātrumu un HyQvia infūzijas ievadīšanas grafiku, lai nodrošinātu terapijas iedarbību.

IG 10% infūzijas ieteicamais ievadīšanas ātrums vienā infūzijas vietā:

	Pacienta svars < 40 kg		Pacienta svars ≥ 40 kg	
Intervāls/minūtes	Pirmās 2 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)	Nākamās 2 līdz 3 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)	Pirmās 2 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)	Nākamās 2 līdz 3 infūzijas (ml/h vienā infūzijas vietā)
10 minūtes	5	10	10	10
10 minūtes	10	20	30	30
10 minūtes	20	40	60	120
10 minūtes	40	80	120	240
Atlikušās infūzijas	80	160	240	300

Iepriekš minētie infūzijas ātrumi ir paredzēti vienai infūzijas vietai. Ja pacientam nepieciešamas 2 vai 3 infūzijas vietas, infūzijas ātrumu var attiecīgi pielāgot, (t. i., divkārtot vai trīskārtot, pamatojoties uz sūkņa maksimālo infūzijas ātrumu)

Ja Jums ir noplūde infūzijas vietā

Pajautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, vai Jums nebūtu piemērotāks cits adatas izmērs. Jebkurām adatas izmēra izmaiņām jānotiek ārstējošā ārsta uzraudzībā.

Ja esat lietojis HyQvia vairāk, nekā noteikts

Ja Jums šķiet, ka esat ievadījis HyQvia vairāk, nekā nepieciešams, sazinieties ar savu ārstu, cik vien ātri iespējams.

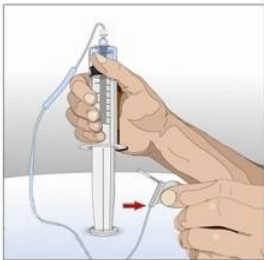
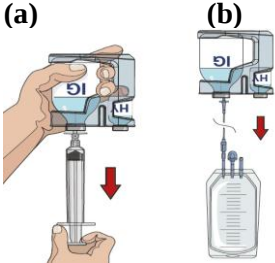
Ja esat aizmirsis lietot HyQvia

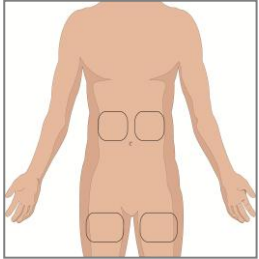
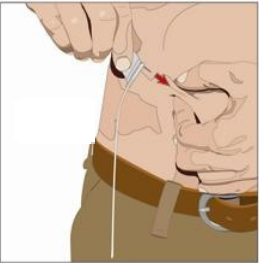
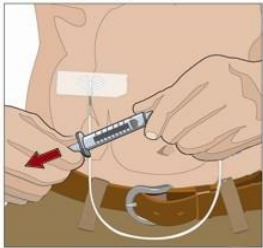
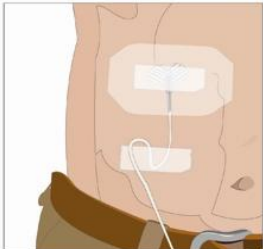
Neievadiet dubultu HyQvia devu, lai aizvietotu izlaisto devu. Ja Jums šķiet, ka esat izlaidis devu, sazinieties ar savu ārstu, cik vien ātri iespējams.

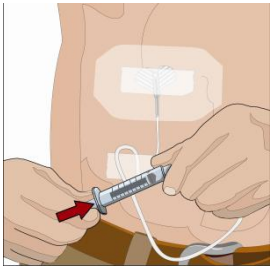
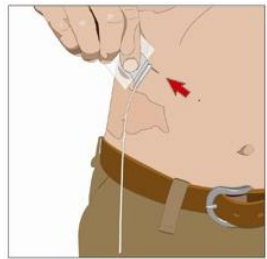
Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Detalizēti norādījumi par zāļu lietošanu ir sniegti turpmākajā sadaļā.

1. Izņemiet HyQvia no kastītes: • Ļaujiet, lai flakoni sasilst līdz istabas temperatūrai. Tas var ilgt aptuveni 60 minūtes. Neizmantojiet sildierīces, tostarp mikroviļņu krāsnis. • Nesildiet vai nekratiet HyQvia. • Pirms <i>lietošanas pārbaudiet katru HyQvia flakonu.</i>: • Derīguma termiņš: nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies. • Krāsa: ○ rekombinantai cilvēka hialuronidāzei ir jābūt caurspīdīgai un bezkrāsainai; ○ 10% cilvēka normālajam imūnglobulīnam ir jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam vai gaiši dzeltenā krāsā; ○ nelietojiet, ja kāds no šķīdumiem ir duļķains vai satur daļiņas. • Vāciņš: uz divu flakonu vienības atrodas purpurkrāsas aizsargvāciņš. Nelietojiet izstrādājumu, ja tam nav vāciņa.	
--	--

7. Sagatavojiet adatu komplektu izmantošanai ar rekombinanto cilvēka hialuronidāzi: Ja ievadīšanai izmantojat bīdīšanas metodi (HY): • pievienojiet ar rekombinanto cilvēka hialuronidāzi uzpildīto šļirci adatu komplektam; • bīdīet mazākās šļirces virzuli, lai izvadītu gaisu, un uzpildiet ar rekombinanto cilvēka hialuronidāzi adatu komplektu līdz adatas spārniņiem. • <i>Piezīme:</i> jūsu veselības aprūpes speciālists var ieteikt izmantot Y veida savienojumu (ja ir vairāk nekā viena infūzijas vieta) vai citu adatu komplekta konfigurāciju. Ja ievadīšanai izmantojat sūkņa metodi (HY): • pievienojiet sūkņa caurulītei ar rekombinanto cilvēka hialuronidāzi (HY) pildīto šļirci un pievienojiet adatu; • bīdīet šļirces virzuli (izmērs var atšķirties lielāka tilpuma dēļ), lai izvadītu gaisu, un piepildiet sūkņa caurulītes un adatu, kas uzstādīta pie adatas spārniem, ar rekombinanto cilvēka hialuronidāzi.	
8. Sagatavojiet 10% cilvēka normālā imūnglobulīna flakonu: • sagatavojiet HyQvia 10% imūnglobulīna komponentu pārņemšanai, katru flakona aizbāzni notīrot ar atsevišķu spirtā samitrinātu vates tamponu, ja tā norādīts. Ļaujiet tiem nožūt (vismaz 30 sekundes). • HyQvia 10% cilvēka normālo imūnglobulīnu var ievadīt šādi: - o no flakoniem ievadot lielākajā šļircē (a) vai infūzijas maisā (b), kā norādījis jūsu veselības aprūpes speciālists, atkarībā no izmantotā sūkņa; vai - o tieši no IG flakona. Ievadiet ar gaisa padevi aprīkoto sūkņa caurulīšu noasināto uzgali vai noasināto uzgali un ventilēšanas adatu 10% cilvēka normālo imūnglobulīna flakonā(-os). Uzpildiet ievadīšanas sūkņa caurulītes un nolieciet tās malā, līdz ir ievadīta rekombinantā cilvēka hialuronidāze. • Ja visai devai ir nepieciešams vairāk nekā viens flakons, pēc visa pirmā flakona satura ievadīšanas caurduriet nākamos flakonus.	
9. Sagatavojiet sūkni: lai sagatavotu sūkni, ievērojiet tā ražotāja norādījumus.	

10. Sagatavojiet infūzijas ievadīšanas vietu: • izvēlieties infūzijas ievadīšanas vietu(-as) vēdera vai augšstilbu vidusdaļā vai augšdaļā; skatiet infūzijas ievadīšanas vietu piemērus attēlā. - o Ja infūzijai ir jāizmanto divas vietas, ievadot par 600 ml lielākas devas, izvēlieties vietas ķermeņa pretējās pusēs. - o Ja izmantojat trīs vietas, tām jābūt 10 cm attālumā vienai no otras. • izvairieties no zonām kaulu tuvumā, redzamiem asinsvadiem, rētām un visām tām vietām, kur ir radies iekaisums vai infekcija; • turpmākajām infūzijām izvēlieties vietas ķermeņa pretējās pusēs, mainot infūzijas vietas; • ja veselības aprūpes speciālists ir norādījis, notīriet infūzijas vietu(-as) ar spirta samitrinātu vates tamponu. Ļaujiet nožūt (vismaz 30 sekundes).	 
11. Ievadiet adatu: • noņemiet adatas vāciņu; stingri satveriet un saspiediet starp diviem pirkstiem vismaz 2–2,5 cm ādas. • Ar strauju kustību ievadiet adatu taisni 90 grādu leņķī ādā līdz adatas spārniņiem. Adatas spārniņiem jāatrodas vienmērīgi uz ādas. • Nostipriniet adatu vietā ar sterilu plāksteri. • Atkārtojiet šo darbību, ja infūzija ir jāievada arī otrajā vai trešajā infūzijas vietā.	90 grādu leņķī ādā 
12. Ja veselības aprūpes speciālists ir norādījis, pirms infūzijas uzsākšanas pārbaudiet, vai adata ir ievietota pareizi.	
13. Nostipriniet adatu pie ādas: • Uzklājiet virs ādas sterilu, tīru pārsēju un nostipriniet adatu(-as) vietā. • Visas infūzijas laikā ik pēc brīža pārbaudiet infūzijas vietu(-as), vai nav radusies nobīde vai noplūde.	

14. Vispirms ievadiet rekombinanto cilvēka hialuronidāzi. Sadaliet daudzumu vienādi starp visām ievadīšanas vietām, ja tiek izmantotas vairākas vietas. Ja ievadīšanai izmantojat bīdīšanas metodi (HY): - lēnām bīdīet mazākās šļirces, kurā ir ar rekombinantā cilvēka hialuronidāze, virzuli, ievērojot sākotnējo ievadīšanas ātrumu infūzijas vietā — aptuveni 1–2 ml minūtē — un palielinot, ja panesamība ir laba. Ja ievadīšanai izmantojat sūkņa metodi (HY): - ja izmantojat sūkni, sagatavojiet sūkni veikt rekombinantā cilvēka hialuronidāzes infūziju, ievērojot sākotnējo ievadīšanas ātrumu infūzijas vietā — aptuveni 60–120 ml/h — un palielinot, ja panesamība ir laba.	
15. Ievadiet 10% cilvēka normālo imūnglobulīnu: Kad mazākās šļirces (ar rekombinanto cilvēka hialuronidāzi) saturs ir ievadīts, izņemiet šļirci no adatas komplekta/sūkņa caurulītēm. Pievienojiet sūkņa caurulītes IG pudelītei/flakonam vai lielāko šļirci, kas satur 10% cilvēka normālo imūnglobulīnu, pie adatu komplekta. Ievadiet 10% cilvēka normālā imūnglobulīna, izmantojot sūkni un ievērojot veselības aprūpes speciālista norādīto ātrumu, un sāciet infūziju.	
16. Kad infūzija ir pabeigta, izskalojiet sūkņa caurulītes, ja tā ir norādījis veselības aprūpes speciālists: Ja veselības aprūpes speciālists ir norādījis, pievienojiet nātrija hlorīda šķīduma maisu pie sūkņa caurulītēm/adatas komplekta, lai izskalotu 10% cilvēka normālo imūnglobulīnu līdz pat adatas spārniņiem.	
17. Noņemiet adatas komplektu: - Noņemiet pārsēju, atbrīvojot visas tā malas, un pēc tam noņemiet adatas komplektu. - Velciet adatas spārniņus taisnā leņķī uz augšu un atdaliet tos no ādas. - Viegli piespiediet nelielu vates gabaliņu virs adatas ievades vietas un pārklājiet to ar aizsargpārsēju. - Izmetiet adatu(-as) asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā. - Utilizējiet asiem priekšmetiem paredzēto konteineru, ievērojot uz konteintera pieejamos norādījumus, vai sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu.	
18. Reģistrējiet infūzijas datus: - Noņemiet noplēšamo uzlīmi no HyQvia flakona, uz kura ir redzams sērijas numurs un derīguma termiņš, un ielīmējiet to savā terapijas pierakstu dienasgrāmatā/žurnālā. - Pierakstiet datumu, laiku, devu, infūzijas ievadīšanas vietu(-as) (lai atvieglotu ievadīšanas vietu rotāciju) un jebkādas reakcijas pēc infūzijas. - Izmetiet flakonā palikušo neizmantoto izstrādājumu un vienreizējas lietošanas piederumus, kā ieteicis jūsu veselības aprūpes speciālists. - Ievērojiet ārsta apmeklējumu grafiku atbilstoši norādījumiem.	

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Konkrētas blakusparādības, piemēram, galvassāpes, drebuļus vai ķermeņa sāpes, var mazināt, samazinot infūzijas ātrumu.

Smagas pakāpes blakusparādības

Infūzijas veidā ievadāmās zāles, kā, piemēram, HyQvia, reizēm var izraisīt smagas pakāpes, bet retas, alerģiskas reakcijas. Jums var pēkšņi pazemināties asinsspiediens un atsevišķos gadījumos var rasties anafilaktiskais šoks. Ārsti ir informēti par šīm iespējamām blakusparādībām, tāpēc pirmo infūziju laikā un pēc tām jūs novēros.

Raksturīgie simptomi un pazīmes ir šādas: reibumam līdzīgs stāvoklis, reibonis, nespēks, ādas izsitumi un nieze, mutes dobuma vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, patoloģiska sirdsdarbība, sāpes krūtīs, zilas lūpas vai roku un kāju pirksti, neskaidra redze.

Ja Jūs infūzijas laikā ievērojat kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu.

Ja HyQvia lietojat mājās apstākļos, infūzija ir jāveic nozīmētā aizbildņa klātbūtnē, kas palīdzēs jums novērot alerģiskas reakcijas, apturēs infūziju un, ja nepieciešams, meklēs medicīnisko palīdzību.

Lai iegūtu informāciju par alerģiskām reakcijām un HyQvia lietošanu mājās apstākļos, lūdzu, skatiet arī lietošanas instrukcijas 2. apakšpunktu.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (novērotas vairāk nekā 1 no 10 infūzijām) ir šādas:

Lokālas reakcijas (ietver visas tālākminētās reakcijas infūzijas vietā). Šīs reakcijas parasti izzūd dažu dienu laikā.

Bieži sastopamas blakusparādības (novērotas ne vairāk kā 1 no 10 infūzijām) ir šādas:

- galvassāpes;
- slikta dūša (nelabums);
- reakcijas infūzijas vietā, tostarp sāpes, diskomforts, jutīgums, apsārtums, pietūkums un nieze;
- karstuma sajūta, drudzis;
- vājums (astēnija); nogurums, enerģijas trūkums (letarģija) un vispārēji slikta pašsajūta (savārgums).

Retāk sastopamas blakusparādības (novērotas ne vairāk kā 1 no 100 infūzijām) ir šādas:

- reibonis;
- migrēna;
- tādas sajūtas kā, piemēram, nejutīgums, tirpšana, durstīšana (parestēzija);
- ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- sāpes vēderā/vēdera jutīgums;
- vēdera pietūkums (vēdera uzpūšanās);
- caureja;
- vemšana;
- ādas apsārtums (eritēma);
- izsitumi;
- nieze;
- niezoši izsitumi (nātrene);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- locītavu sāpes (artralģija);
- muguras sāpes;
- ekstremitāšu sāpes (tostarp ekstremitāšu diskomforts);

- skeleta-muskuļu sāpes krūtīs;
- locītavu stīvums;
- reakcijas infūzijas vietā (piemēram, krāsas izmaiņas, asinsizplūdums, apsārtums (hematoma), asiņošana (hemorāģija), asinsvada caurduršana, sabiezējums (mezgls), sacietējums, pietūkums (tūska), drebuļi, dedzināšanas sajūta, izsitumi);
- dzimumorgānu pietūkums.

Retas blakusparādības (novērotas ne vairāk kā 1 no 1 000 infūzijām) ir šādas:

- trīcēšana (trīce);
- insults;
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija);
- apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- sāpes cirksnī;
- brūns urīns (hemosiderinūrija);
- pārmērīga svīšana (hiperhidroze);
- iekaisums infūzijas vietā;
- siltuma sajūta infūzijas vietā;
- tādas sajūtas kā, piemēram, nejutīgums, durstīšana, infūzijas vietā (infūzijas vietas parestēzija);
- pozitīvs Kumbasa tests.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- galvas un muguras smadzenes aptverošo apvalku iekaisums (aseptisks meningīts);
- alerģiskas reakcijas (hipersensitivitāte);
- noplūde infūzijas vietā;
- gripai līdzīga slimība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt HyQvia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabājiet ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Zāles atļauts izņemt no ledusskapja un uzglabāt temperatūrā no +8 °C līdz +25 °C ne ilgāk kā 3 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neatdzesēt. Izņemt pēc 3 mēnešu uzglabāšanas istabas temperatūrā vai pēc derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kas iestājas ātrāk. Izņemšanas no ledusskapja datumu pierakstiet uz ārējā iepakojuma.

Nekratīt.

Uzglabājiet flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu tos no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai ir redzamas daļiņas vai nogulsnes.

Pēc atvēršanas iznīciniet visu flakonos neizmantoto šķīdumu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko HyQvia satur

HyQvia ir divu flakonu vienība, kas satur:

- rekombinantās cilvēka hialuronidāzes šķīdumu (HyQvia ievadīšanas 1. darbība/ievadīt pirmo) un
- 10% cilvēka normālā imūnglobulīna šķīdumu (HyQvia ievadīšanas 2. darbība/ievadīt otro).

Katra flakona saturs ir aprakstīts tālāk.

1. Rekombinanta cilvēka hialuronidāze

Flakons satur rekombinanto cilvēka hialuronidāzi.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs fosfāts, cilvēka albumīns, etilēndiamintetraetiskābes (EDTA) dinātrijs, kalcija hlorīds un ūdens injekcijām (skatiet arī 2. apakšpunktu **“HyQvia satur nātriju”**).

2. 10% cilvēka normālais imūnglobulīns

Viens šī flakona šķīduma ml satur 100 mg cilvēka normāla imūnglobulīna, no kura vismaz 98% ir imūnglobulīns G (IgG).

HyQvia aktīvā viela ir cilvēka normālais imūnglobulīns. Šīs zāles satur imūnglobulīna A (IgA) zīmes (ar parastām metodēm nepierādāms vielas/piemaisījumu daudzums) (ne vairāk kā 140 mikrogramus/ml, vidējā koncentrācija ir 37 mikrogrami/ml).

Flakona satura citas sastāvdaļas ir glicīns un ūdens injekcijām.

HyQvia ārējais izskats un iepakojums

HyQvia 100 mg/ml infūziju šķīdums subkutānai lietošanai (ievadīšanai zem ādas infūzijas veidā)

HyQvia ir pieejams iepakojumā, kas satur:

- vienu stikla flakonu rekombinantās cilvēka hialuronidāzes un
- vienu flakonu 10% cilvēka normālā imūnglobulīna.

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze ir caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums.

10% cilvēka normālais imūnglobulīns ir caurspīdīgs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

Ir pieejami šādi iepakojumi:

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze	10% cilvēka normālais imūnglobulīns	
Tilpums (ml)	Olbaltumviela (g)	Tilpums (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks):

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austrija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 Ελλάς 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
medinfoEMA@takeda.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.