

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HyQvia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HyQvia is een dubbele injectieflacon bestaande uit één injectieflacon met humane normale immunoglobuline (immunoglobuline 10% of IG 10%) en één injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20).

Humane normale immunoglobuline (SCIg)*

Eén ml bevat:

Humane normale immunoglobuline. 100 mg
(zuiverheid van minimaal 98% IgG)

Elke injectieflacon van 25 ml bevat: 2,5 g humane normale immunoglobuline.
Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g humane normale immunoglobuline.
Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g humane normale immunoglobuline.
Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline.
Elke injectieflacon van 300 ml bevat: 30 g humane normale immunoglobuline.

Distributie van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG₁ ≥ 56,9%

IgG₂ ≥ 26,6%

IgG₃ ≥ 3,4%

IgG₄ ≥ 1,7%

Het maximumgehalte IgA is 140 microgram/ml.

* Bereid uit humaan plasma van donoren.

Recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

Eén ml bevat:

Recombinant humane hyaluronidase. 160 eenheden

Elke injectieflacon van 1,25 ml bevat: 200 eenheden recombinant humane hyaluronidase.
Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat: 400 eenheden recombinant humane hyaluronidase.
Elke injectieflacon van 5 ml bevat: 800 eenheden recombinant humane hyaluronidase.
Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1.600 eenheden recombinant humane hyaluronidase.
Elke injectieflacon van 15 ml bevat: 2.400 eenheden recombinant humane hyaluronidase.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)
rHuPH20 is een gezuiverd glycoproteïne bestaande uit 447 aminozuren dat met recombinant-DNA-techniek wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

- Natrium (als chloride en fosfaat)
Het totale natriumgehalte van recombinant humane hyaluronidase is 4,03 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

IG 10% is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of lichtgele oplossing. De oplossing heeft een pH van 4,6 tot 5,1 en een osmolaliteit van 240 tot 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 is een heldere, kleurloze oplossing. De oplossing heeft een pH van 6,5 tot 8,0 en een osmolaliteit van 290 tot 350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel een bewezen specifieke antilichaamdeficiëntie (proven specific antibody failure, PSAF)* ofwel een serum-IgG-spiegel van < 4 g/l.

*PSAF = het niet bereiken van een minstens tweevoudige verhoging van de IgG-antistoftiter op polysaccharide-pneumokokken- en polypeptide-antigeenvaccins.

Immuunmodulerende therapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar) bij:

- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) als onderhoudstherapie na stabilisatie met IVIg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en gevolgd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie/CIDP.

Het geneesmiddel dient subcutaan (SC) te worden toegediend. De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Het kan nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische (PK) en klinische reactie. Een dosis gebaseerd op lichaamsgewicht dient mogelijk aangepast te worden bij patiënten met overgewicht of ondergewicht. De volgende doseringsschema's zijn een richtlijn.

Dosering

Vervangingstherapie bij PID

Patiënten die niet eerder zijn behandeld met immunoglobuline

De dosis vereist voor een dalconcentratie van 6 g/l ligt tussen 0,4 en 0,8 g/kg lichaamsgewicht per maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert tussen 2 en 4 weken.

De IgG-dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met het voorkomen van infectie. Om de frequentie van infecties te verlagen, kan het nodig zijn de dosis te verhogen en te streven naar hogere IgG-dalconcentraties (> 6 g/l).

Aanbevolen wordt om bij de start van de behandeling de behandelingsintervallen voor de eerste infusies geleidelijk te verlengen van een wekelijkse dosis tot maximaal een dosis om de 3 of 4 weken. De cumulatieve maandelijkse dosis van IG 10% dient te worden verdeeld in doses om de 1, 2, enz. weken, volgens de geplande behandelingsintervallen met HyQvia.

Patiënten die eerder zijn behandeld met intraveneuze immunoglobuline (IVIg)

Patiënten die rechtstreeks overstappen van IVIg, of die een vorige IVIg-dosis hebben gehad die als referentie kan dienen, moeten het geneesmiddel toegediend krijgen in dezelfde dosis en met dezelfde frequentie als de vorige IVIg-behandeling. Bij patiënten die eerder een doseringsschema om de 3 weken hadden, kan een verlenging van het interval naar 4 weken worden bereikt door toediening van dezelfde wekelijkse equivalenten.

Patiënten die eerder zijn behandeld met subcutane immunoglobuline (SCIg)

De eerste dosis van het geneesmiddel is dezelfde als bij SCIg-behandeling maar kan worden aangepast voor een interval om de 3 of 4 weken. De eerste infusie dient een week na de laatste immunoglobulinebehandeling te worden gegeven.

Vervangingstherapie bij SID

De aanbevolen dosering is 0,2 tot 0,4 g/kg iedere 3 tot 4 weken.

De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. Zo nodig dient de dosis te worden aangepast om optimale bescherming tegen infecties te verkrijgen. Verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met aanhoudende infectie; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt infectievrij blijft.

Immuunmodulerende therapie bij CIDP

De wekelijkse equivalente dosis moet worden berekend voordat de behandeling wordt gestart, door de geplande dosis te delen door de geplande doseringsfrequentie uitgedrukt in weken. Het gebruikelijke bereik in doseringsinterval voor HyQvia is 3 tot 4 weken. De aanbevolen subcutane dosis is 0,3 tot 2,4 g/kg lichaamsgewicht per maand, toegediend in 1 of 2 keer, verspreid over 1 of 2 dagen.

De klinische respons van de patiënt hoort de primaire overweging te zijn bij een dosisaanpassing. De dosis moet mogelijk worden aangepast om de gewenste klinische respons te krijgen. Bij klinische achteruitgang kan de dosis worden verhoogd tot het aanbevolen maximum van 2,4 g/kg per maand. Als de patiënt klinisch stabiel is, kunnen periodieke dosisverlagingen nodig zijn om te controleren of de patiënt nog steeds IG-therapie nodig heeft.

Een titratieschema waarmee een geleidelijke dosisverhoging in de loop van de tijd (ramp-up) mogelijk is, wordt aanbevolen om de verdraagbaarheid bij patiënten te verzekeren totdat de volledige dosis is bereikt. Tijdens het titratieschema moeten de berekende HyQvia-dosis en aanbevolen doseringsintervallen worden gevolgd voor de eerste en tweede infusie. Afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts, kunnen bij patiënten die de eerste 2 infusies goed verdragen, de volgende infusies worden toegediend door de doses en de doseringsfrequentie geleidelijk te verhogen, rekening houdend met het volume en de totale infusieduur. Een versneld titratieschema kan worden overwogen als de patiënt de SC-infusievolumes en de 2 eerste infusies goed verdraagt. Doses kleiner dan of gelijk aan 0,4 g/kg kunnen zonder titratieschema worden toegediend mits de patiënt deze voldoende verdraagt.

Patiënten moeten stabiele doses* IVIg krijgen. De wekelijkse equivalente dosis moet worden berekend door de laatste dosis IVIg te delen door het IVIg-doseringsinterval uitgedrukt in weken, voordat de behandeling met het geneesmiddel wordt gestart. De startdosis en doseringsfrequentie zijn dezelfde als bij de vorige IVIg-behandeling van de patiënt. Het gebruikelijke doseringsinterval voor HyQvia is

4 weken. Bij patiënten die minder frequent IVIg krijgen toegediend (interval groter dan 4 weken), kan het doseringsinterval bij dezelfde maandelijkse equivalente dosis IgG worden omgezet naar 4 weken.

Zoals in onderstaande tabel wordt aangegeven, moet de berekende wekelijkse dosis (1e infusie) 2 weken na de laatste IVIg-infusie worden toegediend. Eén week na de eerste dosis moet de volgende wekelijkse equivalente dosis (2e infusie) worden toegediend. Een titratieschema kan tot 9 weken duren (tabel 1), afhankelijk van het doseringsinterval en de verdraagbaarheid.

**(Variaties in het doseringsinterval tot ± 7 dagen of in de maandelijkse equivalente dosis tot $\pm 20\%$ tussen de IgG-infusies van de proefpersoon worden beschouwd als een stabiele dosis.)*

Tabel 1: Aanbevolen titratieschema bij overschakelen van IVIg- naar HyQvia-infusie

Week*	Infusienummer	Doseringsinterval	Voorbeeld van 100 g om de 4 weken
1	<i>Geen infusie</i>		
2	1e infusie	wekelijkse dosis	25 g
3	2e infusie	wekelijkse dosis	25 g
4	3e infusie	2-wekelijkse dosis	50 g
5	<i>Geen infusie</i>		
6	4e infusie	3-wekelijkse dosis	75 g
7	<i>Geen infusie</i>		
8	<i>Geen infusie</i>		
9	5e infusie	4-wekelijkse dosis	100 g (volledige dosis bereikt)

**1e infusie begint 2 weken na de laatste IVIg-dosis.*

Op een bepaalde infusiedag mag het maximale infusievolume niet groter zijn dan 1.200 ml voor patiënten die ≥ 40 kg wegen of 600 ml voor < 40 kg. Indien de maximale dagelijkse dosis is overschreden of de patiënt het infusievolume niet verdraagt, kan de dosis verdeeld over meerdere dagen worden toegediend in gesplitste doses met intervallen van 48 tot 72 uur om de absorptie van de infuusvloeistof op de infuusplaats(en) mogelijk te maken. De dosis kan worden toegediend op maximaal 3 infuusplaatsen, waarbij niet meer dan 600 ml infuusvloeistof wordt toegediend per locatie (of zoals verdragen). Indien gebruik wordt gemaakt van 3 locaties, mag niet meer dan 400 ml per infuusplaats worden toegediend.

Pediatische patiënten

Vervangingstherapie

Het doseringsschema bij kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) is hetzelfde als bij volwassenen. De dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan de klinische uitkomst. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Immuunmodulerende therapie

Het doseringsschema bij kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) is hetzelfde als bij volwassenen. De dosering is gebaseerd op de berekende wekelijkse equivalente dosis en wordt aangepast aan de klinische uitkomst. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend voor subcutaan gebruik, niet intraveneus toedienen.

Elke injectieflacon met IG 10% wordt geleverd met de juiste overeenkomende hoeveelheid rHuPH20 (zie rubriek 6.5). Dien altijd de volledige inhoud van de injectieflacon met rHuPH20 toe, ongeacht of de volledige inhoud van de injectieflacon met IG 10% wordt toegediend.

De 2 componenten van het geneesmiddel moeten achtereenvolgens via dezelfde subcutane naald worden toegediend, beginnend met de rHuPH20 en gevolgd door IG 10%.

Voorbeeld: Patiënt krijgt 110 gram (g) HyQvia voorgeschreven. Daarvoor zijn 3 injectieflacons van 30 g en 1 injectieflacon van 20 g nodig voor een totale dosis van 110 g/1.100 ml van de IG 10%-component van HyQvia. Het volume rHuPH20 bedraagt $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Als de dosis groter is dan 120 g, kan HyQvia verdeeld over meerdere dagen worden toegediend in gesplitste doses met intervallen van 48 tot 72 uur om de absorptie van de infuusvloeistof op de infuusplaats(en) mogelijk te maken.

Lekkage op de infuusplaats kan zich voordoen tijdens of na subcutane toediening van immunoglobuline, met inbegrip van HyQvia. Overweeg het gebruik van langere naalden (12 mm of 14 mm) en/of meer dan één infuusplaats. Het aanpassen van de naaldgrootte zou onder toezicht van de behandelend arts dienen te gebeuren.

Thuisbehandeling

Indien subcutane infusie van HyQvia voor behandeling thuis wordt gebruikt, moet de behandeling worden ingesteld en gevolgd door een arts die ervaring heeft met de begeleiding van deze patiënten in de thuissituatie. De patiënt of een verzorger moet worden onderwezen in infusietechnieken, het gebruik van een infusiepomp, het invullen van een behandelingskaart, herkenning van mogelijke ernstige bijwerkingen en de te nemen maatregelen wanneer zich bijwerkingen voordoen.

HyQvia kan worden toegediend in een volledige therapeutische dosis op maximaal 3 infuusplaatsen om de maximaal 4 weken. Pas de frequentie en het aantal infuusplaatsen aan afhankelijk van het volume, de totale infusieduur en de verdraagbaarheid, zodat de patiënt wekelijks dezelfde equivalente dosis krijgt toegediend. Als een patiënt een dosis mist, dient u de gemiste dosis zo snel mogelijk toe te dienen en vervolgens het van toepassing zijnde toedieningsschema te hervatten.

Infusie via een apparaat

De IG 10%-component dient te worden geïnfundeerd met behulp van een pomp. De rHuPH20 kan handmatig worden toegediend of met een pomp worden geïnfundeerd. Een 24 gauge naald kan nodig zijn zodat de patiënt kan infunderen met een toedieningssnelheid per infuusplaats van 300 ml/uur. Indien een lagere toedieningssnelheid aanvaardbaar is, is het echter mogelijk om naalden met een kleinere diameter te gebruiken. Gebruik voor de injectieflacon van 1,25 ml met rHuPH20 een 18 tot 22 gauge naald om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen en om doordrukken of uitnemen van de stop te voorkomen; voor alle andere injectieflacongrootten kan een hulpmiddel met of zonder naald worden gebruikt om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen.

Infuusplaats

De aanbevolen plaats(en) voor de infusie van het geneesmiddel zijn het midden van de bovenbuik en dijbenen. Als 2 plaatsen worden gebruikt, dienen de 2 infuusplaatsen zich aan contralaterale kanten van het lichaam te bevinden. Als 3 infuusplaatsen worden gebruikt, dienen de locaties minstens 10 cm uit elkaar te liggen. Vermijd uitstekende botdelen of littekens. Het product mag niet worden geïnfundeerd op of rond een geïnfecteerd of acut ontstoken plaats vanwege het gevaar op verspreiding van een gelokaliseerde infectie. Vermijd ten minste 5 cm rond de navel.

Toedieningssnelheid

Aanbevolen wordt de rHuPH20-component bij een constante snelheid toe te dienen en de toedieningssnelheid van de IG 10% niet te overschrijden, zeker als de patiënt net met de HyQvia-behandeling is gestart.

Eerst wordt de volledige dosis rHuPH20-oplossing toegediend met een snelheid van 1 tot 2 ml/minuut (of 60 ml/u tot 120 ml/u) per infuusplaats of een snelheid die goed wordt verdragen. Start binnen 10 minuten na de rHuPH20 de infusie van de volledige dosis van IG 10% per plaats toe via dezelfde subcutane naaldset.

Voor IG 10% worden per infuusplaats de volgende toedieningssnelheden aanbevolen.

Tabel 2: De aanbevolen infusiesnelheden van IG 10% per infuusplaats

Interval/Minuten	Patiënten <40 kg		Patiënten ≥40 kg	
	Eerste 2 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Volgende 2-3 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Eerste 2 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Volgende 2-3 infusies (ml/uur/ infuusplaats)
10 minuten	5	10	10	10
10 minuten	10	20	30	30
10 minuten	20	40	60	120
10 minuten	40	80	120	240
Rest van infusie	80	160	240	300

Als de patiënt de eerste infusies met volledige dosis per infuusplaats en bij de maximumsnelheid goed verdraagt, kunnen arts en patiënt besluiten de snelheid van volgende infusies te verhogen.

Voor instructies over het hanteren en bereiden van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

HyQvia mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (IgG) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, vooral in zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie wanneer de patiënt antilichamen tegen IgA heeft.

Bekende systemische overgevoeligheid voor hyaluronidase of rHuPH20.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzorgen voor gebruik

Indien HyQvia per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kan bij de patiënt een anafylactische shock optreden.

De in rubriek 4.2 aanbevolen toedieningssnelheid moet worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden bewaakt, zeker patiënten bij wie met de behandeling wordt begonnen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen zich vaker voordoen bij patiënten die humane normale immunoglobuline voor het eerst krijgen toegediend, of in zeldzame gevallen, wanneer op een ander

product met humane normale immunoglobuline wordt overgestapt of wanneer de vorige infusie al lang geleden is toegediend.

Eventuele complicaties kunnen vaak worden voorkomen met de volgende voorzorgsmaatregelen:

- De eerste keer het product langzaam toedienen zodat patiënten niet gevoelig worden voor humane normale immunoglobuline (zie rubriek 4.2).
- Patiënten gedurende de gehele infusieperiode zorgvuldig controleren en volgen om eventuele symptomen op te sporen. Met name patiënten die voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgen toegediend, patiënten die zijn overgestapt van een andere immunoglobuline of patiënten die hun vorige infusie langer geleden hebben gehad, moeten tijdens de eerste infusie en het daaropvolgende uur worden gecontroleerd en gevolgd om eventuele bijwerkingen op te sporen.

Alle andere patiënten moeten gedurende ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Als de behandeling thuis plaatsvindt, moet ondersteuning van een andere verantwoordelijke persoon beschikbaar zijn voor de behandeling van bijwerkingen of het oproepen van hulp wanneer zich ernstige bijwerkingen voordoen. Patiënten die zelf de behandeling thuis uitvoeren en/of hun begeleiders moeten ook worden getraind in het herkennen van vroege symptomen van overgevoeligheidsreacties.

Wanneer zich bijwerkingen voordoen, moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestaakt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking. In het geval van een shock, dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt en behandeling voor shock toegepast te worden.

In de klinische onderzoeken zijn geen chronische veranderingen van de huid waargenomen. Patiënten moet worden verteld dat zij alle chronische ontstekingen, noduli of ontstekingen die op de infuusplaats ontstaan en meer dan een paar dagen aanhouden, moeten melden.

Overgevoeligheid voor IG 10%

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Deze kunnen met name voorkomen bij patiënten met anti-IgA-antilichamen die met extra voorzichtigheid moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA-antilichamen voor wie behandeling met SCIG-producten de enige overgebleven optie is, mogen alleen onder nauwlettend medisch toezicht met HyQvia worden behandeld.

In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie veroorzaken, zelfs bij patiënten die eerder behandelingen met humane normale immunoglobuline goed hebben verdragen.

- Bij patiënten met een groot risico op allergische reacties mag het geneesmiddel alleen worden toegediend indien ondersteunende zorg voor levensbedreigende reacties beschikbaar is.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van anafylaxie/overgevoeligheid (urticaria, pruritus, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling en hypotensie).
- Afhankelijk van de ernst van de reactie en de medische praktijk kan met premedicatie dit type reacties mogelijk worden voorkomen.
- Indien anafylactische of ernstige overgevoeligheid voor humane immunoglobuline bekend is, moet dit in het patiëntendossier worden vermeld.

Overgevoeligheid voor rHuPH20

Bij de minste verdenking van allergische of anafylactische reacties na toediening van rHuPH20, moet de infusie onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig de standaard medische behandeling worden toegepast.

Immunogeniciteit van rHuPH20

Bij patiënten die in klinische studies HyQvia kregen toegediend, werd de ontwikkeling van niet-neutraliserende antistoffen en neutraliserende antistoffen tegen de rHuPH20-component gemeld. De mogelijkheid bestaat dat deze antistoffen een kruisreactie aangaan met endogeen hyaluronidase, waarvan bekend is dat deze tot uitdrukking komt in testes, epididymitis en sperma van volwassen mannen. Het is niet bekend of deze antistoffen enige klinische significantie hebben bij mensen (zie rubriek 4.8).

Trombo-embolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, werden in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn voordat ze immunoglobulinen gaan gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (zoals een gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekten of trombotische episoden, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langere perioden van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen). Controleer nauwlettend op tekenen en symptomen van trombose en beoordeel de bloedviscositeit bij patiënten met risico op hyperviscositeit. Ook bij afwezigheid van bekende risicofactoren kan trombose optreden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, inclusief kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische stoornissen en pijn op de borst, en hen moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts zodra de eerste symptomen zich voordoen.

Hemolytische anemie

Immunoglobulineproducten bevatten bloedgroepantistoffen (bijv. A, B, D) die kunnen optreden als hemolysinen. Deze antistoffen binden aan rode bloedcellen (die kunnen worden gedetecteerd als een positieve directe antiglobulinetest [DAT, (Coombs-test)]) en, zelden, hemolyse kunnen veroorzaken. Ontvangers van immunoglobulineproducten moeten worden gecontroleerd en gevolgd op klinische symptomen van hemolyse.

Aseptische meningitis

Gevallen van aseptische meningitis zijn gemeld in samenhang met IVIg- en SCIG-behandeling; de symptomen beginnen meestal binnen enkele uren tot 2 dagen na de immunoglobulinebehandeling. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de eerste symptomen, waaronder ernstige hoofdpijn, stijfheid van de nek, suf voelen, koorts, fotofobie, nausea en braken. Stopzetting van de immunoglobulinebehandeling kan binnen enkele dagen leiden tot remissie van aseptische meningitis zonder restverschijnselen. Onderzoeken naar cerebrospinaal vocht testen vaak positief op pleiocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, hoofdzakelijk afkomstig van granulocyten, en verhoogde proteïneniveaus tot een paar honderd mg/dL.

Aseptische meningitis kan vaker voorkomen in samenhang met IVIg-behandeling met hoge dosis (2 g/kg). Uit gegevens van postmarketingonderzoek bleek geen duidelijke correlatie tussen aseptische meningitis en hogere doses. De incidentie van aseptische meningitis was hoger bij vrouwen.

Interferentie met serologische testen

Na infusie van immunoglobuline kan de tijdelijke toename van de diverse passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische testen.

Passieve transmissie van antilichamen naar antigenen op het erythrocytoppervlak (zoals A, B of D) kan interfereren met enkele serologische testen op antilichamen tegen rode bloedcellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Infusies van immunoglobulineproducten kunnen fout-positieve waarden opleveren bij assays die afhankelijk zijn van de detectie van bèta-D-glucanen voor de diagnose van schimmelinfecties. Dit effect kan aanhouden in de weken na infusie van het product.

Overdraagbare ziekteverwekkers

Humane normale immunoglobuline en humaan serumalbumine (stabilisator van de rHuPH20) worden bereid uit humaan plasma. Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma te voorkomen. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van verwekkers van infectieziekten niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn voor omhulde virussen zoals het humane immuundeficiëntievirus (HIV), hepatitis-B-virus (HBV) en hepatitis-C-virus (HCV), en voor de niet-omhulde virussen hepatitis-A (HAV) en parvovirus B19.

Er bestaat geruststellend klinisch bewijs met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen, en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan virale veiligheid.

Natriumgehalte

De IG 10%-component is in wezen natriumvrij. De rHuPH20 bevat de volgende hoeveelheid (mg) natrium per injectieflacon:

1,25 ml bevat 5,0 mg natrium.
2,5 ml bevat 10,1 mg natrium.
5 ml bevat 20,2 mg natrium.
10 ml bevat 40,3 mg natrium.
15 ml bevat 60,5 mg natrium.

Dit komt overeen met 0,25 tot 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Na toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rodehond, de bof en varicella gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden verstoord zijn. Na toediening van dit geneesmiddel moet 3 maanden worden gewacht voordat vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins mag plaatsvinden. In het geval van mazelen kan de verminderde werkzaamheid tot een jaar duren. Patiënten die een mazelenvaccin krijgen, moeten daarom hun antilichaamstatus laten controleren.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens menselijke zwangerschap is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.

Negen vrouwen die ooit met HyQvia zijn behandeld, zijn geïnccludeerd in een prospectieve, ongecontroleerde, multicenterisch zwangerschapsregistratie na verlening van de handelsvergunning (Studie 161301). Van de 8 zwangerschappen met bekende uitkomsten zijn er 8 levende baby's geboren met normale APGAR-scores. Er waren geen bijzondere complicaties tijdens de bevalling. Er zijn geen bijwerkingen gemeld gerelateerd aan dit geneesmiddel. Vier (4) moeders zijn getest op anti-rHuPH20-bindende of neutraliserende antilichamen, waarbij geen antilichamen zijn vastgesteld.

Van immunoglobulineproducten is aangetoond dat ze in het derde trimester van de zwangerschap de placenta van ratten en konijnen kunnen passeren. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat schadelijke gevolgen voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus en de pasgeborene, niet waarschijnlijk zijn.

Onderzoek naar ontwikkelings- of reproductietoxiciteit is uitgevoerd met rHuPH20 bij muizen en konijnen. Er werden geen bijwerkingen op de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus geassocieerd met anti-rHuPH20-antilichamen. In deze onderzoeken werden maternale antilichamen tegen rHuPH20 overgebracht op het nageslacht in utero. De effecten van antilichamen tegen de rHuPH20-component van dit geneesmiddel op het menselijk embryo of de humane foetale ontwikkeling zijn momenteel niet bekend (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan de bescherming van de pasgeborene van pathogenen die via de slijmvliezen het lichaam binnendringen. Eén zuigeling in de zwangerschapsregistratie (Studie 161301) kreeg borstvoeding. Alle bijwerkingen werden gerapporteerd als niet gerelateerd aan eerdere of de huidige HyQvia-behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de klinische veiligheid van dit geneesmiddel voor de vruchtbaarheid.

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten van IG 10% op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

Onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit van rHuPH20 met betrekking tot reproductie bij doses die worden gebruikt voor facilitering van de toediening van IG 10% (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan verminderd zijn door sommige bijwerkingen van dit geneesmiddel, bijv. duizeligheid (zie rubriek 4.8). Patiënten die tijdens de behandeling last hebben van bijwerkingen, moeten wachten totdat deze zijn verdwenen voordat zij autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van HyQvia waren lokale reacties. De vaakst gemelde systemische bijwerkingen waren hoofdpijn, vermoeidheid, nausea en pyrexie. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig in ernst.

IG 10%

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, nausea, artralgie, lage bloeddruk en matige lagerugpijn kunnen soms voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock veroorzaken, zelfs bij patiënten die bij eerdere toediening geen overgevoelighedsreacties vertoonden.

Lokale reacties op infuusplaatsen, te weten zwelling, pijn/gevoeligheid, roodheid, verharding, lokale warmte, jeuk, blauwe plekken en rash, kunnen zich vaak voordoen.

Gevalen van voorbijgaande aseptische meningitis, voorbijgaande hemolytische reacties, verhoogd serumcreatinine en/of acuut nierfalen zijn bij humane normale immunoglobuline waargenomen. Zie rubriek 4.4.

Trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose zijn zelden waargenomen bij IVIg- en SCIG-producten.

rHuPH20

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens postmarketinggebruik van rHuPH20 in soortgelijke preparaten subcutaan toegediend voor de dispersie en absorptie van subcutaan toegediende vloeistoffen of geneesmiddelen, waren milde lokale reacties op de infuusplaats, zoals erytheem en pijn. Oedeem is het vaakst gemeld in samenhang met subcutane toediening van een groot vloeistofvolume.

Antilichamen tegen rHuPH20

In totaal 13 van de 83 proefpersonen die deelnamen aan een PID-hoofdonderzoek ontwikkelden een antilichaam dat tijdens het klinische onderzoek in staat bleek zich ten minste eenmaal te binden aan rHuPH20. Deze antilichamen konden rHuPH20 niet neutraliseren. Een tijdelijk verband tussen bijwerkingen en de aanwezigheid van anti-rHuPH20-antistoffen kon niet worden aangetoond. Er was geen toename in incidentie of ernst van bijwerkingen bij patiënten die antilichamen tegen rHuPH20 hadden ontwikkeld.

In CIDP-onderzoeken waarin 196 patiëntjaren aan follow-up waren opgenomen, ontwikkelden in totaal 16 van de 132 patiënten die rHuPH20 kregen ten minste één keer anti-rHuPH20-antilichamen. Eén proefpersoon had voorbijgaande neutraliserende antilichamen bij een enkele meting tijdens een 3 jaar durende follow-upperiode. Er zijn geen problemen met de werkzaamheid of veiligheid vastgesteld bij positiviteit van neutraliserende antilichamen.

Zie rubriek 4.4 voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van HyQvia is beoordeeld in 4 klinische onderzoeken (160602, 160603, 160902 en 161101) bij 124 unieke patiënten met PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen)

die 3.202 infusies kregen en 2 klinische onderzoeken (161403 en 161505) bij 100 unieke patiënten met CIDP die 3.188 infusies kregen.

De hieronder gepresenteerde tabel volgt de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank (SOC en Preferred Term Level).

De frequenties per infusie zijn geëvalueerd door gebruik te maken van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste effecten gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen van het geneesmiddel (ADR) zijn geselecteerd op basis van de beoordeling door de opdrachtgever. Alle gevallen van een ADR (tijdens of na de eerste dosis) worden weergegeven in de tabel, onafhankelijk van het verband dat is beoordeeld door de onderzoeker. Voor analysedoeleinden zijn bepaalde voorkeurstermen samengevoegd.

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen van het geneesmiddel (ADR) per infusie gemeld bij patiënten die zijn behandeld met HyQvia in klinische onderzoeken en onderzoeken na het in de handel brengen, meldingspercentage per patiënt of per infusie.

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Aseptische meningitis	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Vaak
	Duizeligheid	Vaak	Soms
	Migraine	Vaak	Soms
	Paresthesie	Vaak	Soms
	Tremor	Vaak	Soms
	Cerebrovasculair accident en ischemische beroerte	Soms	Zelden
Hartaandoeningen	Sinustachycardie en tachycardie	Vaak	Soms
Bloedvataandoeningen	Verhoogde bloeddruk en hypertensie	Zeer vaak	Soms
	Hypotensie	Vaak	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspnoe	Vaak	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Zeer vaak	Vaak
	Buikpijn, boven en onder en gevoeligheid	Zeer vaak	Vaak
	Diarree	Zeer vaak	Soms
	Braken	Zeer vaak	Soms
	Abdominale distensie	Vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Vaak	Vaak
	Pruritus	Vaak	Soms
	Rash: erythemateus, maculair, maculo-papulair en papulair	Vaak	Soms
	Urticaria	Vaak	Soms

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak	Soms
	Artralgie	Zeer vaak	Soms
	Ongemak en pijn in de extremiteiten	Vaak	Soms
	Rugpijn	Vaak	Soms
	Stijve gewrichten	Soms	Soms
	Musculoskeletale borstpijn	Vaak	Soms
	Pijn in de lies	Vaak	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Hemosiderinurie	Vaak	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	• Lokale reacties (totaal)	Zeer vaak	Zeer vaak
	- Ongemak op de infuusplaats, pijn op de infuusplaats, pijn op de injectieplaats, pijn op de prikplaats en gevoeligheid	Zeer vaak	Vaak
	- Erytheem op de infuusplaats en erytheem op de injectieplaats	Zeer vaak	Vaak
	- Oedeem op de infuusplaats, oedeem op de injectieplaats, zwelling op de infuusplaats, zwelling op de injectieplaats, lokale zwelling	Zeer vaak	Vaak
	- Pruritus op de infuusplaats, pruritus op de injectieplaats, pruritus op de prikplaats en vulvovaginale pruritus	Zeer vaak	Vaak
	- Infusiegerelateerde reactie	Vaak	Soms
	- Kneuzing op de infuusplaats, kneuzing op de injectieplaats, hematoom op de infuusplaats, hematoom op de injectieplaats, bloeding op de infuusplaats en kneuzing op de plaats van de bloedvatpunctie	Vaak	Soms
	- Reactie op de infuusplaats, reactie op de injectieplaats en reactie op de prikplaats	Vaak	Soms
	- Gezwel op de infuusplaats, gezwel op de injectieplaats en nodule op de infuusplaats	Vaak	Soms
	- Verkleuring van de infuusplaats	Vaak	Soms
	- Uitslag op de infuusplaats en uitslag op de injectieplaats	Vaak	Soms
	- Induratie op de infuusplaats en induratie op de injectieplaats	Vaak	Soms
	- Warmte op de infuusplaats	Vaak	Zelden
	- Paresthesie op de infuusplaats en paresthesie op de injectieplaats	Vaak	Zelden
	- Ontsteking op de infuusplaats	Vaak	Zelden
	- Warm voelen en pyrexie	Zeer vaak	Vaak
	- Lekkage op de infuusplaats	Niet bekend	Niet bekend
	- Influenza-achtig ziektebeeld	Niet bekend	Niet bekend

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
	Asthenie, vermoeidheid, lethargie, malaise	Zeer vaak	Vaak
	Rillingen	Vaak	Soms
	Oedeem, perifere oedeem en zwelling (systemisch)	Vaak	Soms
	Plaatselijk oedeem, perifere zwelling en huidoedeem	Vaak	Soms
	Zwaartekrachoedeem, genitaal oedeem, scrotale zwelling en vulvovaginale zwelling	Vaak	Soms
	Brandend gevoel	Soms	Soms
	Hyperhidrose	Vaak	Zelden
Onderzoeken	Positieve directe Coombs-test en positieve Coombs-test	Vaak	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De vaakst voorkomende lokale reacties waargenomen tijdens de hoofdonderzoeken zijn onder andere pijn op de infuusplaats, erytheem op de infuusplaats en oedeem op de infuusplaats. De meeste lokale reacties waren mild van aard en verdwenen vanzelf. In de PID-onderzoeken waren 2 van de gevallen van lokale bijwerkingen ernstig (pijn op de infuusplaats en zwelling op de infuusplaats) en in de CIDP-onderzoeken waren 4 gevallen ernstig (extravasatie op de infuusplaats, ontsteking van de infuusplaats, pruritus op de infuusplaats en infuusplaatsreactie). In de PID-onderzoeken werden 2 gevallen van transiënt genitaal oedeem gemeld, waarvan één beschouwd als ernstig vanwege diffusie van het geneesmiddel van de infuusplaats naar het abdomen. In de CIDP-onderzoeken werd één geval van mild genitaal oedeem (gezwollen penis) waargenomen. Alle waargenomen huidveranderingen verdwenen vanzelf tijdens het klinisch onderzoek.

Pediatrische patiënten

PID

In het hoofdonderzoek 160603 waren er 2 van de 24 pediatrische patiënten met totale antilichaamniveaus van anti-rHuPH20 die op of boven 1:160 lagen. Bij niemand waren neutraliserende antilichamen aanwezig.

Tijdens een prospectief multicentrisch fase 4-onderzoek in Europa werden 42 pediatrische proefpersonen beoordeeld (in de leeftijd 2 tot < 18 jaar) die eerder immunoglobulinetherapie ontvingen (onderzoek 161504). Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden. Geen van de proefpersonen was positief (titer \geq 160) voor bindende anti-rHuPH20 antilichamen. HyQvia werd veilig bevonden en werd getolereerd door pediatrische proefpersonen (2 tot < 18 jaar oud) met PID.

De resultaten van klinische onderzoeken wijzen op vergelijkbare veiligheidsprofielen bij volwassenen en pediatriese patiënten, waaronder de aard, frequentie, ernst en omkeerbaarheid van de bijwerkingen.

CIDP

HyQvia is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen of jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP.

Oudere patiënten

Primaire immunodeficiëntie

In studies naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (EU 161302, US 161406) werden respectievelijk 15 en 77 oudere proefpersonen opgenomen. In het algemeen werden geen significante veiligheidsverschillen waargenomen tussen proefpersonen met PID die ouder waren dan 65 jaar en proefpersonen die tussen 18 en 65 jaar waren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De gevolgen van overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor extravasculaire toediening, ATC-code: J06BA01.

Werkingsmechanisme

Het therapeutische effect van dit geneesmiddel wordt geleverd door de IG 10%-component. De rHuPH20 faciliteert de dispersie en absorptie van IG 10%.

Humane normale immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan opsoniserende en neutraliserende antilichamen tegen infectieuze agentia. Humane normale immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Deze immunoglobuline wordt meestal vervaardigd uit humane plasmapools van ten minste 1.000 donaties en heeft een distributie van IgG-subklassen in praktisch dezelfde proportie als in normaal humaan plasma. Adequate doses humane normale immunoglobuline kunnen abnormaal lage IgG-niveaus herstellen tot het normale bereik. Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan vervangingstherapie is niet volledig ontrafeld, maar omvat onder andere immuunmodulerende effecten.

Recombinant humane hyaluronidase is een oplosbare recombinantvorm van humane hyaluronidase die de doorlaatbaarheid verhoogt van subcutaan weefsel door tijdelijke depolymerisering van hyaluronzuur. Hyaluronzuur is een polysacharide dat voorkomt in de intercellulaire matrix van het bindweefsel. Het wordt gedepolymeriseerd door het natuurlijke enzym hyaluronidase. Anders dan de stabiele structurele componenten van de interstitiële matrix heeft hyaluronan een zeer snelle omlooptijd met een halfwaardetijd van ca. 0,5 dagen. De rHuPH20 van HyQvia werkt lokaal. De effecten van hyaluronidase zijn omkeerbaar en de doorlaatbaarheid van het subcutane weefsel wordt binnen 24 tot 48 uur hersteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

PID

De veiligheid en werkzaamheid van HyQvia zijn beoordeeld tijdens een fase 3-onderzoek (160603) bij 83 patiënten met PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen). Patiënten werden ermee behandeld bij een doseringsinterval van 3 of 4 weken gedurende in totaal 12 maanden (na een korte titratieperiode). De dosis was gebaseerd op de vorige behandeling met intraveneus toegediende IG 10% (320 tot 1.000 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken) en was individueel aangepast, wat zorgde voor de juiste IgG-niveaus gedurende het onderzoek.

De resultaten van het onderzoek lieten een incidentie van gevalideerde, acute, ernstige bacteriële infecties tijdens behandeling met HyQvia zien van 0,025 (bovengrens van eenzijdig 99%-betrouwbaarheidsinterval van 0,046) per jaar. De algehele infectie-incidentie was lager tijdens HyQvia-toediening dan tijdens de 3 maanden intraveneuze toediening van IG 10%: de puntschatting van de infectiegraad van alle infecties per jaar was 2,97 (95% BI: 2,51 t/m 3,47) voor HyQvia en 4,51 (95% BI: 3,50 t/m 5,69) voor intraveneus toegediende IG 10%.

Voor bijna alle proefpersonen kon hetzelfde doseringsinterval voor HyQvia worden aangehouden als voor de vorige intraveneuze toediening. Achtenzeventig (78) van de 83 (94%) proefpersonen kregen dezelfde dosis om de 3 á 4 weken, terwijl één persoon van 4 naar 3 weken ging, één persoon van 4 naar 2 weken en één persoon van 3 naar 2 weken (2 proefpersonen trokken zich tijdens de titratieperiode terug).

De mediaan van het aantal infuusplaatsen per maand voor HyQvia was 1,09, dit is iets lager dan de mediaan van het aantal infuusplaatsen voor intraveneuze IG 10% in dit onderzoek (1,34), en aanzienlijk lager dan de mediaan van het aantal infuusplaatsen in het onderzoek naar subcutane toediening van IG 10% (21,43).

Zesenzestig (66) patiënten die het fase 3-hoofdonderzoek afmaakten, namen deel aan een vervolgonderzoek (160902) ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn van HyQvia bij PID. De totale gecombineerde blootstelling van patiënten met PID bedroeg in beide onderzoeken 187,69 patiëntjaren; de langste blootstelling was voor volwassenen 3,8 jaar en voor pediatrische patiënten 3,3 jaar.

Onderzoek 161302 (EU):

Dit niet-interventionele veiligheidsonderzoek uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning naar de veiligheid van HyQvia op de lange termijn bij proefpersonen die werden behandeld met HyQvia, werd gedurende ongeveer 6 jaar uitgevoerd. In totaal werden 111 volwassen proefpersonen geïncludeerd in het onderzoek. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 46,2 jaar (standaardafwijking [SD] = 14,69) en 14,2% (n = 15) van de proefpersonen was 65 jaar of ouder. Ruim de helft van de proefpersonen was vrouw (n = 60, 56,6%), van wie 56,7% zwanger kon worden. Dit onderzoek bevestigt het bekende veiligheidsprofiel van HyQvia.

Onderzoek 161406 (US):

Dit niet-interventionele veiligheidsonderzoek uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning naar de veiligheid van HyQvia op de lange termijn werd gedurende ongeveer 6 jaar uitgevoerd. In totaal werden 253 volwassen proefpersonen met PID geïncludeerd in het onderzoek. De mediane leeftijd was 57,0 jaar, 30,4% (n = 77) was 65 jaar of ouder en 79,1% (n = 200) was vrouw, van wie 22,5% (n = 45) zwanger kon worden. Dit onderzoek bevestigt het bekende veiligheidsprofiel van HyQvia.

CIDP

Onderzoek 161403 (ADVANCE-1):

In een multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van HyQvia als onderhoudstherapie ter preventie van recidief met een om de 2 tot 4 weken door de patiënt zelf via infuus toegediende totale therapeutische dosis onderzocht bij 132 volwassen proefpersonen met CIDP. In het onderzoek werden proefpersonen geïncludeerd van ≥ 18 jaar oud (mannelijk of vrouwelijk) bij de screening met een gedocumenteerde definitieve of waarschijnlijke diagnose van CIDP volgens de criteria uit 2010 van de *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS). Alle geschikte proefpersonen hadden al eerder een respons vertoond op behandeling met IgG (gedeeltelijk of volledig verdwijnen van de neurologische symptomen en uitval) en kregen een stabiele dosis IVIg binnen het dosisbereik equivalent aan een cumulatieve maandelijkse dosis van 0,4 tot 2,4 g/kg lichaamsgewicht, die intraveneus werd toegediend gedurende minstens 12 weken voorafgaand aan de screening. Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat recidief ervaarde, gedefinieerd als een toename van ≥ 1 punt ten opzichte van de aanvangsscore vóór de SC-behandeling in 2 opeenvolgende, minder dan zeven dagen na elkaar gemeten aangepaste invaliditeitsscores voor inflammatoire neuropathie (oorzaak en behandeling) (INCAT, *inflammatory neuropathy cause and treatment*). Analyse van het primaire eindpunt, gebruikmakend van passende post-hocstrategieën voor het omgaan met bijkomende voorvallen en ontbrekende uitkomstwaarden met behulp van meervoudige imputatie, toonde een percentage recidieven van 15,5% (95%-BI: 8,36; 26,84) in de HyQvia-groep en 31,7% (95%-BI: 21,96; 43,39) in de placebogroepen. Het behandelingsverschil was -16,2 (95%-BI: -29,92; -1,27) in het voordeel van HyQvia vergeleken met placebo.

Pediatrische patiënten

PID

HyQvia is in de hoofdonderzoeken beoordeeld in 24 pediatrische patiënten, waaronder 13 patiënten van 4 t/m 11 jaar en 11 patiënten van 12 t/m 18 jaar, die gedurende maximaal 3,3 jaar werden behandeld met een totale veiligheidservaring van 48,66 patiëntjaren (zoals beschreven in de rubriek Klinische werkzaamheid en veiligheid). Er zijn geen aanmerkelijke verschillen waargenomen in de farmacodynamische effecten, of in de veiligheid en werkzaamheid van HyQvia tussen pediatrische patiënten en volwassenen. Zie de rubrieken 4.2 en 4.8.

Het geneesmiddel werd beoordeeld bij 42 pediatrische proefpersonen (leeftijd 2 tot < 18 jaar) in een multicentrisch, niet-gecontroleerd fase 4-onderzoek bij pediatrische proefpersonen die eerder immunoglobulinetherapie hebben ontvangen. Er zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden bij pediatrische proefpersonen met PID.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met HyQvia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten naar de behandeling van PID als model voor vervangingsbehandeling (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

CIDP

HyQvia is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen of jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van HyQvia bij PID-patiënten, stijgen de serum-IgG-niveaus in de circulatie van de ontvanger tot een piekconcentratie na ongeveer 3 tot 5 dagen.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

PID

De farmacokinetische gegevens (PK) van HyQvia zijn beoordeeld in klinische onderzoeken (160601, 160602 en 160603) bij patiënten van 12 jaar en ouder die lijden aan PID. Gegevens uit de klinische PID-onderzoeken wijzen uit dat de serum-IgG-dalconcentraties kunnen worden onderhouden met doseringsschema's van 320 tot 1.000 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken, toegediend met intervallen van 3 of 4 weken.

De farmacokinetische resultaten zijn aangegeven in de volgende tabel, en vergeleken met gegevens voor intraveneuze toediening van IG 10% verkregen in hetzelfde onderzoek.

Tabel 4: Farmacokinetische parameters van HyQvia vergeleken met intraveneuze toediening van IG 10%

Parameter	HyQvia Mediaan (95% BI) n = 60	IVIG 10% Mediaan (95% BI) 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 t/m 11,2)	10,1 (9,5 t/m 10,9)
AUC per week [g*dagen/l]	90,52 (83,8 t/m 98,4)	93,9 (89,1 t/m 102,1)
T _{max} [dagen]	5,0 (3,3 t/m 5,1)	0,1 (0,1 t/m 0,1)
Duidelijke klaring of klaring [ml/kg/dag]	1,6 (1,4 t/m 1,79)	1,4 (1,2 t/m 1,4)
Terminale halfwaardetijd [dagen]	45,3 (41,0 t/m 60,2)	35,7 (32,4 t/m 40,4)

CIDP

Het volledige farmacokinetische profiel van HyQvia werd niet geëvalueerd in het klinisch onderzoek (161403) bij patiënten met CIDP van 18 jaar en ouder. Alleen de dalconcentraties van totaal IgG in het serum werden in de loop van het volledige onderzoek beoordeeld. Over het algemeen bleven de totaal-IgG-dalconcentraties in het serum stabiel tijdens de behandelingsperiodes met HyQvia. Voor proefpersonen die recidief ontwikkelden en overschakelden naar IVIg (n = 6) leken de gemiddelde totaal-IgG-dalconcentraties in het serum ook stabiel te blijven tijdens de behandelingsperiodes met HyQvia of IVIg.

De mediane dalconcentraties van totaal IgG in het serum waren bij CIDP ongeveer 40% hoger dan bij PID.

Pediatrische patiënten

PID

In het klinisch onderzoek naar HyQvia zijn geen verschillen waargenomen in plasma-IgG-dalconcentraties tussen volwassenen en pediatriese patiënten.

CIDP

HyQvia is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen of jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

De veiligheid van IG 10% is aangetoond in diverse niet-klinische studies. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit. Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege inductie van en interferentie met de zich ontwikkelende antilichamen tegen heterologe eiwitten.

Langetermijnonderzoeken naar carcinogeen of mutageen potentieel van rHuPH20 bij dieren zijn niet uitgevoerd. Er zijn geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid gemeld bij muizen, konijnen en cynomolgus-aper die werden blootgesteld aan antilichamen die binden aan rHuPH20 en soortspecifieke hyaluronidase. Reversibele onvruchtbaarheid is gemeld bij mannelijke en vrouwelijke cavia's die werden geïmmuniseerd om de productie van antilichamen voor hyaluronidase op te wekken. De antilichamen voor hyaluronidase hadden echter geen invloed op de reproductie na immunisatie van muizen, konijnen, schapen of cynomolgus-aper. De effecten van antilichamen die binden aan rHuPH20 op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon humane normale immunoglobuline (IG 10%)

Glycine
Water voor injecties

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumchloride
Dibasisch natriumfosfaat
Humane albumine
Dinatrium-EDTA (ethyleendiaminetetra-azijnzuur)
Calciumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)
Zoutzuur (voor pH-regulering)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon humane normale immunoglobuline (IG 10%)

25, 50, 100, 200 of 300 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutylrubber).

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 of 15 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber).

Verpakkingsgrootte:

Eén injectieflacon met IG 10% en één injectieflacon met rHuPH20 in een dubbele injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel moet vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht. Gebruik geen verwarmingsapparaten, inclusief magnetrons.

IG 10% is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of lichtgele oplossing. rHuPH20 is een heldere, kleurloze oplossing.

Dit geneesmiddel bestaat uit 2 injectieflacons. Beide injectieflacons moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Niet schudden.

De HyQvia-componenten vóór toediening niet mengen.

Gebruik geen toegangshulpmiddelen met luchtinlaat op de injectieflacons om de rHuPH20 uit de flacons te halen.

Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden en toedienen van HyQvia. Als meer dan één injectieflacon met het geneesmiddel IG 10% of rHuPH20 nodig is om de vereiste infusiedosis te verkrijgen, moeten de IG 10% en/of rHuPH20 vóór toediening afzonderlijk worden bereid in geschikte oplossingcontainers. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten worden afgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen, Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/840/001

EU/1/13/840/002

EU/1/13/840/003

EU/1/13/840/004

EU/1/13/840/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2013

Datum van verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke

mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voor lancering (indien van toepassing) of gebruik van HyQvia in elke lidstaat moet de vergunninghouder akkoord gaan met de inhoud en vorm van het programma, inclusief communicatiemiddelen, distributievormen en andere aspecten van het programma, bij de nationale bevoegde autoriteit.

De educatieve materialen zijn erop gericht te waarborgen dat HyQvia en de hulpstoffen in de juiste volgorde worden toegediend, om het risico van medicijngebruik bij patiënten die thuis het geneesmiddel toedienen te minimaliseren.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat overal waar HyQvia in de handel wordt gebracht, alle zorgverleners en patiënten die naar verwachting HyQvia zullen gebruiken toegang hebben tot/in bezit komen van de volgende educatieve materialen:

- **Educatief materiaal voor arts**
- **Patiëntinformatiepakket**

Educatief materiaal voor arts:

- Samenvatting van productkenmerken
- Handleiding voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg

Handleiding voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg:

- Informatie over HyQvia, inclusief de goedgekeurde indicatie volgens de samenvatting van productkenmerken.
- Gedetailleerde beschrijving van de toedieningsprocedures voor infusie van HyQvia met een spuitpomp en met een peristaltische infuuspomp met adviezen voor de patiënt die moeten worden benadrukt bij iedere stap in het proces.
 - Juiste voorbereiding van HyQvia (d.w.z. infusie van de flacon recombinante humane hyaluronidase (HY) vóór de flacon humane normale immunoglobuline 10% (IG)).
 - Gebruik aseptische techniek.
 - Let op vroege tekenen en symptomen van mogelijke bijwerkingen (bijv. plaatselijke reacties op de infuusplaats, allergie-achtige overgevoeligheidsreacties) en maatregelen die moeten worden genomen indien er reacties optreden, inclusief wanneer een beroepsbeoefenaar moet worden gewaarschuwd.
- Aan patiënten en/of hun verzorgers wordt gevraagd om aan de zorgtrainer te laten zien dat ze weten hoe ze HyQvia moeten toedienen. De juiste technieken moeten regelmatig worden gecontroleerd.
- Het belang van het melden van bijwerkingen zoals infusiegerelateerde reacties en allergie-achtige overgevoeligheidsreacties.

Het patiëntinformatiepakket:

- Patiëntenbijsluiter
- Een handleiding voor de patiënt/verzorger
- Een patiëntdagboek

- **Handleiding voor de patiënt/verzorger:**

- Een gedetailleerde stapsgewijze beschrijving van de juiste techniek voor voorbereiding en toediening om HyQvia te infuseren.
- Gedetailleerde beschrijving om zelf HyQvia met een infuus via een spuitpomp en met een peristaltische infuuspomp toe te dienen.
- Een beschrijving van de mogelijke risico's bij het gebruik van HyQvia, namelijk: plaatselijke reacties op de infuusplaats en allergie-achtige overgevoeligheidsreacties (tekenen en symptomen).
- Aanbevelingen voor behandeling van bijwerkingen van HyQvia-therapie en wanneer men contact moet opnemen met een beroepsbeoefenaar.
- Belang van het melden van bijwerkingen en instructies over hoe deze moeten worden gemeld.
- Met een websitefunctie kunnen animaties worden getoond waar patiënten op kunnen klikken zodat ze door de toedieningsstappen worden geleid.

- **Patiëntdagboek:**

- Er is een infuuslogboek beschikbaar waarop de tijd, datum, dosis, infuusplaats en bijwerkingen door de patiënt kunnen worden geregistreerd.
- Het infuuslogboek bevat ook een beschrijving van te treffen voorzorgsmaatregelen om de mogelijke bijwerkingen van het gebruik van HyQvia te minimaliseren.
- Het infuuslogboek helpt regelmatige controle van de gezondheid van de patiënt te vergemakkelijken en maakt gesprekken met de beroepsbeoefenaar makkelijker.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (2,5, 5, 10, 20 en 30 GRAM)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HyQvia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik.
humane normale immunoglobuline.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Injectieflacon humane normale immunoglobuline: 100 mg/ml, minimaal 98% is IgG.
Maximumgehalte immunoglobuline A (IgA): 140 microgram/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon humane normale immunoglobuline: glycine, water voor injecties.

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase: natriumchloride, natriumfosfaat, humane albumine, dinatriumethyleendiaminetetra-azijnzuur, calciumchloride en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik

1 injectieflacon humane normale immunoglobuline

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 injectieflacon recombinant humane hyaluronidase

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Alleen voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden voor gebruik.
De 2 injectieflacons vóór toediening niet mengen.
Eerst de recombinant humane hyaluronidase toedienen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

HyQvia 100 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET INJECTIEFLACON HUMANE NORMALE IMMUNOGLOBULINE
(5 G, 10 G, 20 G EN 30 G)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HyQvia 100 mg/ml infusie voor subcutaan gebruik
humane normale immunoglobuline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Immunoglobuline: 100 mg/ml, minimaal 98% is IgG.
Maximumgehalte immunoglobuline A (IgA): 140 microgram/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Infusie voor subcutaan gebruik

1 injectieflacon

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Alleen voor subcutaan gebruik.

Als 2e toedienen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON HUMANE NORMALE IMMUNOGLOBULINE (2,5 G)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

HyQvia 100 mg/ml infusie voor subcutaan gebruik.
humane normale immunoglobuline.
Alleen voor SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Als 2e toedienen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 g/25 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET INJECTIEFLACON RECOMBINANT HUMANE HYALURONIDASE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Infusie voor subcutaan gebruik voor HyQvia
hyaluronidase
Alleen voor subcutaan gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Als 1ste toedienen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON RECOMBINANT HUMANE HYALURONIDASE (1,25 ML)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Infusie voor subcutaan gebruik voor HyQvia
hyaluronidase
Alleen voor SC-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Als 1ste toedienen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,25 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

HyQvia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik humane normale immunoglobuline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is HyQvia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is HyQvia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is HyQvia?

HyQvia bevat 2 oplossingen voor infusie (druppelinfusie) onder de huid (subcutane of SC-infusie). Het middel wordt geleverd als pakket bestaande uit:

- een injectieflacon humane normale immunoglobuline 10% (het werkzame bestanddeel)
- een injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase (een bestanddeel dat ervoor zorgt dat de humane normale immunoglobuline 10% in de bloedbaan komt).

Humane normale immunoglobuline 10% behoort tot een categorie geneesmiddelen die 'humane normale immunoglobulinen' worden genoemd. Immunoglobulinen worden ook antilichamen genoemd en komen voor in het bloed van gezonde personen. Antilichamen zijn een onderdeel van het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) en helpen het lichaam infecties bestrijden.

Hoe werkt HyQvia?

De recombinant humane hyaluronidase is een eiwit dat (druppel)infusie van immunoglobulinen onder de huid en transport naar de bloedbaan vergemakkelijkt.

De injectieflacon met immunoglobulinen is bereid uit het bloed van gezonde personen. Immunoglobulinen worden aangemaakt door het immuunsysteem van het menselijk lichaam. Zij helpen uw lichaam om infecties door bacteriën en virussen te bestrijden of om het evenwicht in uw immuunsysteem te bewaren (immuunmodulatie genoemd). Het geneesmiddel werkt op precies dezelfde manier als de immunoglobulinen die van nature in het bloed voorkomen.

Waarvoor wordt HyQvia gebruikt?

Vervangingstherapie bij volwassenen en kinderen (0 tot 18 jaar)

HyQvia wordt gebruikt voor patiënten met een zwak immuunsysteem die niet voldoende antilichamen in hun bloed hebben en vaak infecties krijgen, waaronder de volgende groepen patiënten:

- patiënten met een aangeboren stoornis waarbij niet of niet voldoende antilichamen worden aangemaakt (primaire immunodeficiënties).
- patiënten die last krijgen van ernstige of terugkerende infecties door een verzwakt immuunsysteem als gevolg van andere aandoeningen of behandelingen (secundaire immunodeficiënties).

Regelmatige en voldoende doses HyQvia kunnen een abnormaal laag immunoglobulineniveau in uw bloed herstellen tot de normale waarde (vervangingstherapie).

Immuunmodulerende therapie bij volwassenen, kinderen en jongeren (0 tot 18 jaar)

HyQvia wordt gebruikt bij volwassen patiënten, kinderen en jongeren (0 tot 18 jaar) met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), een soort auto-immuunziekte. CIDP wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van de perifere zenuwen, die spierzwakte en/of gevoelloosheid veroorzaakt, voornamelijk in de armen en benen. Aangenomen wordt dat het lichaamseigen afweersysteem de perifere zenuwen aanvalt en zenuwschade en ontstekingen veroorzaakt. De immunoglobulinen in HyQvia zouden helpen bij de bescherming van de zenuwen tegen beschadiging door het immuunsysteem.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet injecteren of via infusie toedienen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6, "Inhoud van de verpakking en overige informatie".
- U heeft antilichamen tegen immunoglobuline A (IgA) in uw bloed. Dit kan gebeuren als u een IgA-deficiëntie hebt. Aangezien HyQvia sporen van IgA bevat, kunt u een allergische reactie krijgen.
- Het geneesmiddel mag niet worden toegediend in een bloedvat (intraveneus) of in een spier (intramusculair).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u HyQvia gebruikt.

- ▶ Vertel het uw arts of zorgverlener voorafgaand aan de behandeling als een van de hieronder beschreven omstandigheden op u van toepassing is:
- U of uw kind kan zonder het te weten allergisch zijn voor immunoglobulinen. Allergische reacties zoals een plotse daling van de bloeddruk of een anafylactische shock (een scherpe daling van de bloeddruk met andere symptomen, zoals zwelling van de keel, ademhalingsproblemen en huiduitslag) komen zelden voor, maar kunnen zich soms voordoen, ook als u nooit eerder problemen met dergelijke behandelingen heeft gehad. U heeft een verhoogd risico op allergische reacties als u IgA-deficiëntie met anti-IgA-antilichamen heeft. Symptomen van deze zeldzame allergische reacties zijn onder meer:
 - licht, duizelig of flauw gevoel in het hoofd
 - huiduitslag en jeuk, zwelling in de mond of keel, moeilijk ademen, piepende ademhaling
 - abnormale hartslag, pijn op de borst, blauwe lippen of vingers en tenen
 - wazig zien.

- ▶ Wanneer u tijdens de infusie een van deze bijwerkingen opmerkt, moet u dit meteen aan uw arts of verpleegkundige doorgeven. Hij of zij zal dan besluiten de toedieningssnelheid te vertragen of de toediening geheel te stoppen.

Uw arts of verpleegkundige zal recombinant humane hyaluronidase (HY), gevolgd door immunoglobuline (IG), langzaam toedienen en u tijdens de 1^e infusie nauwgezet bewaken, zodat eventuele allergische reacties onmiddellijk kunnen worden ontdekt en behandeld.

- Uw arts of verpleegkundige zal extra opletten als u overgewicht heeft, ouder bent, diabetes heeft, lange tijd bedlegerig bent, hoge bloeddruk heeft, te weinig vocht of bloed in uw bloedvaten heeft (hypovolemie), problemen heeft met uw bloedvaten (vasculaire aandoeningen), een verhoogde neiging heeft tot bloedstolling (trombofilie of trombotische episodes) of als u een ziekte of aandoening heeft waardoor uw bloed dikker wordt (hyperviscositeit van het bloed). In deze gevallen kunnen immunoglobulinen het risico verhogen van een hartaanval (hartinfarct), beroerte, bloedstolsels in de longen (longembolie) of verstopping van een bloedvat in het been, hoewel dit zeer zelden voorkomt.
 - ▶ Wanneer u tijdens de infusie een van deze tekenen en symptomen opmerkt, waaronder kortademigheid, pijn, zwelling van een arm of been en pijn op de borst, moet u dit meteen aan uw arts of verpleegkundige doorgeven. Hij of zij zal dan besluiten de toedieningssnelheid te vertragen of de toediening geheel te stoppen.

Uw arts of verpleegkundige zal u tijdens de infusies goed in de gaten houden, zodat eventuele trombo-embolische voorvallen kunnen worden opgemerkt en direct kunnen worden behandeld.

- U krijgt dit medicijn in hoge doses op 1 dag, of verspreid over 2 dagen en als u bloedgroep A, B of AB heeft en een onderliggende ontstekingsaandoening. Onder deze omstandigheden wordt vaak gemeld dat immunoglobulinen het risico op afbraak van rode bloedcellen (hemolyse) verhogen.
- Optreden van ontsteking van de membranen rond de hersenen en het ruggenmerg (aseptische meningitisyndroom) is gemeld in verband met behandeling met immunoglobulinen.
 - ▶ Wanneer u na de infusie een van deze tekenen en symptomen opmerkt, waaronder ernstige hoofdpijn, stijve nek, slaperigheid, koorts, lichtgevoeligheid, misselijkheid en overgeven, moet u dit meteen aan uw arts of verpleegkundige doorgeven.

Uw arts zal beslissen of verdere onderzoeken nodig zijn en of HyQvia moet worden voortgezet.

Toedieningssnelheid

Het is erg belangrijk dat het geneesmiddel met de juiste snelheid wordt toegediend. Uw arts of verpleegkundige zal u adviseren over de juiste toedieningssnelheid wanneer u HyQvia zelf thuis toedient (zie rubriek 3, “**Hoe gebruikt u HyQvia?**”).

Controle tijdens de toediening

In de volgende gevallen kunnen vaker bepaalde bijwerkingen optreden:

- HyQvia wordt bij u voor het eerst toegediend.
- U bent behandeld met een andere immunoglobuline en bent overgeschakeld op HyQvia.
- Er is een lange periode verstreken (bijv. meer dan 2 of 3 infusie-intervallen) sinds de laatste keer dat bij u HyQvia werd toegediend.
 - ▶ In deze gevallen wordt u nauwlettend gecontroleerd tijdens uw eerste infusie en gedurende het eerste uur na het beëindigen van de infusie.

In alle overige gevallen moet u tijdens de infusie en gedurende minimaal 20 minuten na het beëindigen van de eerste paar HyQvia-infusies worden gecontroleerd.

Thuisbehandeling

Voordat u start met de thuisbehandeling moet u iemand als begeleider aanwijzen. U en uw begeleider worden getraind in het herkennen van vroege symptomen van bijwerkingen, vooral allergische

reacties. De begeleider moet samen met u op mogelijke bijwerkingen letten. Tijdens de infusie moet u letten op de eerste symptomen van bijwerkingen (voor meer informatie zie rubriek 4, “**Mogelijke bijwerkingen**”).

- ▶ Als er bijwerkingen bij u optreden, moet u of uw begeleider de infusie onmiddellijk stopzetten en een arts raadplegen.
- ▶ In geval van een ernstige bijwerking moet u of uw begeleider onmiddellijk actie ondernemen omdat u dan met spoed behandeld moet worden.

Verspreiding van gelokaliseerde infecties

U mag HyQvia niet toedienen in of dicht bij een geïnfecteerd of rood gezwollen gebied op uw huid omdat de infectie zich hierdoor kan verspreiden.

In de klinische onderzoeken zijn geen langdurige (chronische) veranderingen van de huid waargenomen. Alle langdurige ontstekingen, bultjes (noduli) of ontstekingen die op de infuusplaats ontstaan en meer dan een paar dagen aanhouden, moeten aan uw arts worden gemeld.

Effecten op bloedtesten

HyQvia bevat veel verschillende antilichamen, sommige daarvan kunnen bloedtesten (serologische testen) beïnvloeden.

- ▶ Vertel uw arts dat u wordt behandeld met HyQvia voordat bij u een bloedtest wordt gedaan.

Informatie over het bronmateriaal van HyQvia

De humane normale immunoglobuline 10% van HyQvia en het humaan serumalbumine (een ingrediënt van de recombinant humane hyaluronidase) worden bereid uit humaan plasma (het vloeibare deel van bloed). Bij de bereiding van geneesmiddelen uit humaan bloed of plasma worden bepaalde maatregelen genomen om te voorkomen dat infecties op patiënten worden overgedragen. Deze maatregelen zijn onder meer:

- zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om mogelijke dragers van infecties uit te sluiten, en
- het testen van elke donatie en plasmapool op sporen van virussen en/of infecties.

Fabrikanten van deze producten hebben in het bloed- of plasmaverwerkingsproces tevens stappen opgenomen waarmee virussen kunnen worden geïnactiveerd of verwijderd. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van een infectie niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma worden gebruikt. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

De genomen maatregelen voor de fabricage van HyQvia worden als doeltreffend beschouwd tegen ingekapselde virussen zoals het humane immuundeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus en het hepatitis C-virus en tegen het niet-ingekapselde hepatitis A-virus en het parvovirus B19.

Immunoglobulinen zijn niet in verband gebracht met infecties door het hepatitis A-virus of het parvovirus B19, mogelijk omdat de antilichamen tegen deze infecties, opgenomen in HyQvia, beschermend werken.

- ▶ Het wordt sterk aanbevolen om iedere keer dat u HyQvia gebruikt de volgende gegevens te noteren op uw behandelingskaart:
 - naam van het product
 - datum van toediening
 - batchnummer van het geneesmiddel
 - het toegediende volume, de toedieningssnelheid, het aantal en de locatie van infuusplaatsen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vervangingstherapie

Voor kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) gelden dezelfde indicaties, dosis en infusiefrequentie als voor volwassenen.

Immuunmodulerende therapie bij patiënten met CIDP

De veiligheid en werkzaamheid van HyQvia bij kinderen en jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast HyQvia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vaccinaties

HyQvia kan de werking verminderen van sommige virusvaccins zoals mazelen, rodehond, bof en waterpokken (levende virusvaccins). Het kan dan ook voorkomen dat u na toediening van HyQvia maximaal 3 maanden zult moeten wachten voordat u bepaalde vaccins kunt krijgen. Mogelijk moet u na toediening van HyQvia maximaal één jaar wachten voordat u kunt worden ingeënt tegen mazelen.

- ▶ Vertel de arts of verpleegkundige die u vaccineert dat u wordt behandeld met HyQvia.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

De gegevens over effecten van het langdurig gebruik van recombinant humane hyaluronidase op zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid zijn beperkt. HyQvia mag alleen na overleg met de arts worden gebruikt door zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Patiënten kunnen tijdens behandeling met HyQvia bijwerkingen ervaren (bijvoorbeeld duizeligheid of misselijkheid) die invloed hebben op hun rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Wacht in dat geval totdat de bijwerkingen zijn verdwenen.

HyQvia bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 5,0 tot 60,5 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken-/tafelzout) in elke flacon recombinant humane hyaluronidase van HyQvia. Dit komt overeen met 0,25 tot 3% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene. De IG 10%-component is in wezen natriumvrij.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

HyQvia moet onder de huid worden toegediend (subcutane of SC-infusie).

De behandeling met HyQvia wordt gestart door uw arts of verpleegkundige, maar het is mogelijk dat u het geneesmiddel zelf thuis gaat toedienen zodra u de eerste paar infusies onder medisch toezicht heeft gehad en u (en/of uw begeleider) goed getraind bent. U beslist in overleg met uw arts of u

HyQvia thuis kunt gebruiken. Start de thuisbehandeling met HyQvia pas nadat u volledige instructies over het gebruik heeft ontvangen.

Dosering

Vervangingstherapie

Uw arts berekent de juiste dosis voor u op basis van uw lichaamsgewicht, eventuele vorige behandelingen die u heeft ontvangen en uw reactie op de behandeling. De aanbevolen begindosis is die waarmee 400 t/m 800 mg werkzame stof per kilo lichaamsgewicht per maand wordt toegediend. In het begin wordt een kwart van deze dosis toegediend met een interval van 1 week. Bij de volgende infusies wordt de dosis stapsgewijs opgevoerd tot de infusies met een interval van 3 tot 4 weken plaatsvinden. Soms zal uw arts aanraden een grotere dosis te splitsen en gelijktijdig op 2 verschillende plaatsen toe te dienen. Uw arts kan uw dosis ook aanpassen afhankelijk van uw reactie op de behandeling.

Immuunmodulerende therapie

Uw arts zal de juiste dosis voor u berekenen op basis van de eventuele eerdere behandelingen die u kreeg en uw reactie op de behandeling. De behandeling begint meestal 1 tot 2 weken na uw laatste immunoglobuline-infusie, met een subcutane toediening van de berekende wekelijkse equivalente dosis. Uw arts kan de dosis en frequentie aanpassen op basis van uw reactie op de behandeling.

Wanneer de maximale dagelijkse dosis wordt overschreden (> 120 g) of als u het volume van de immunoglobuline-infusie niet kunt verdragen, kan de dosis worden opgedeeld en verspreid worden gegeven op meerdere dagen, met 48 tot 72 uur tussen de doses voor een goede opname. Dan moet de toediening van hyaluronidase ook passend worden opgedeeld.

Begin van de behandeling

Uw behandeling wordt gestart door een arts of verpleegkundige die ervaren is in de behandeling van patiënten met een zwak immuunsysteem (immunodeficiëntie) en CIDP, en in de begeleiding van patiënten bij de thuisbehandeling. U wordt gedurende de infusie en minimaal 1 uur na het stoppen van de infusie nauwlettend gecontroleerd om te zien hoe goed u het geneesmiddel verdraagt. In het begin zal uw arts of verpleegkundige een langzame toedieningssnelheid gebruiken en deze tijdens de eerste en volgende infusies geleidelijk verhogen. Zodra uw arts of verpleegkundige de juiste dosis en toedieningssnelheid voor u hebben vastgesteld, is het mogelijk dat de arts u zelf de behandeling thuis laat uitvoeren.

Thuisbehandeling

Gebruik HyQvia niet thuis totdat u instructies en training heeft gekregen van uw zorgverlener.

U krijgt instructies over:

- Het gebruik van ziektekiemvrije (aseptische) infusietechnieken
- Het gebruik van een infusiepomp of spuitpomp (indien nodig)
- Bijhouden van een behandelingskaart, en
- Te nemen maatregelen in het geval van ernstige bijwerkingen.

U moet de instructies van uw arts over de dosis, toedieningssnelheid en schema voor de HyQvia-infusie nauwkeurig opvolgen om de behandeling te doen slagen.

De volgende infusiesnelheden worden aanbevolen per infusieplaats voor IG 10%:

Interval/Minuten	Patiënten <40 kg		Patiënten ≥40 kg	
	Eerste 2 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Volgende 2 tot 3 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Eerste 2 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Volgende 2 tot 3 infusies (ml/uur/ infuusplaats)
10 minuten	5	10	10	10
10 minuten	10	20	30	30
10 minuten	20	40	60	120
10 minuten	40	80	120	240
Rest van infusie	80	160	240	300

De infusiesnelheden hierboven gelden per infusieplaats. Als 2 of 3 infusieplaatsen gebruikt dienen te worden bij de patiënt, kan de infusiesnelheid worden aangepast (d.w.z. verdubbeld of verdrievoudigd op basis van de maximale infusiesnelheid van de pomp)

Doet zich lekkage voor op de infuusplaats?

Vraag aan uw arts, apotheker of verpleegkundige of een andere naaldgrootte beter geschikt zou zijn voor u.

Het aanpassen van de naaldgrootte zou onder toezicht van de behandelend arts dienen te gebeuren.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat u meer HyQvia heeft gebruikt dan zou mogen.


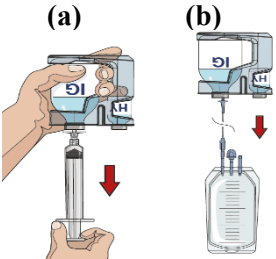
Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

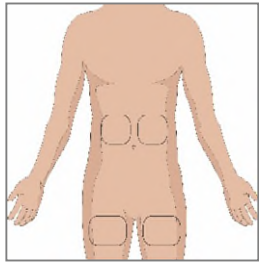


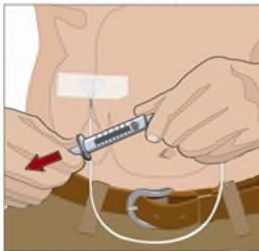
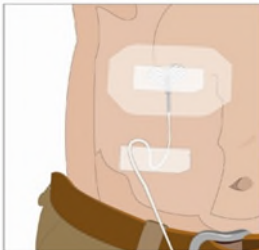
Dien geen dubbele dosis HyQvia toe om een vergeten dosis in te halen. Als u denkt dat u een dosis heeft overgeslagen, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts.

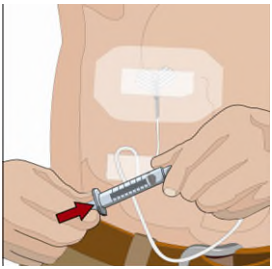

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Gedetailleerde instructies voor gebruik vindt u in de volgende rubriek.

<p>1. Haal HyQvia uit de verpakking</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laat de injectieflacons op kamertemperatuur komen. Dit kan tot 60 minuten duren. Gebruik geen verwarmingsapparaten, inclusief magnetrons. • HyQvia mag niet worden verwarmd of geschud. • <i>Controleer elke HyQvia-injectieflacon voor gebruik:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Vervaldatum: niet gebruiken na de vervaldatum. • Kleur: <ul style="list-style-type: none"> ○ De recombinant humane hyaluronidase moet helder en kleurloos zijn. ○ De humane normale immunoglobuline 10% moet helder en kleurloos of lichtgeel zijn. ○ HyQvia niet gebruiken als een van de oplossingen troebel is of deeltjes bevat. • Dop: de dubbele injectieflacon is voorzien van een paarse beschermdop. Gebruik het product niet als de dop ontbreekt. 	
---	--

<p>7. Bereid de naaldset met recombinant humane hyaluronidase (HY):</p> <p>ALS u de spuitmethode gebruikt voor de toediening (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevestig de injectiespuit gevuld met recombinant humane hyaluronidase op de naaldset. • Duw de plunjer van de kleine spuit omlaag om alle lucht te verwijderen en vul de naaldset tot aan de naaldvleugels met de recombinant humane hyaluronidase. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Opmerking:</i> uw zorgverlener kan het gebruik van een Y-verbindingstuk (voor meer dan één infuusplaats) of een andere naaldsetopstelling aanraden. <p>ALS u de pompmethode gebruikt voor de toediening (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevestig de met recombinant humane hyaluronidase (HY) gevulde spuit aan de pompslang en bevestig de naaldset. • Druk op de zuiger van de spuit (grootte kan variëren door een groter volume) om de lucht te verwijderen en vul de pompslang en de naaldset tot aan de naaldvleugels met recombinant humane hyaluronidase. 	
<p>8. Bereid de flacon met humane normale immunoglobuline 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereid het overbrengen van de immunoglobuline 10%-component van HyQvia voor door elke flaconstop te reinigen met een nieuw alcoholdoekje, indien voorgeschreven, en aan de lucht te drogen (minimaal 30 seconden). • De humane normale immunoglobuline 10% van HyQvia kan op de volgende manieren worden toegediend: <ul style="list-style-type: none"> ○ door de humane normale immunoglobuline uit de injectieflacons in de grote injectiespuit (a) of een infusiezak (b) samen te voegen, volgens de aanwijzingen van uw zorgverlener, afhankelijk van de gebruikte pomp, of ○ rechtstreeks vanuit de IG-injectieflacon. Steek de spike van de beluchte pompslang of een spike en een beluchtingsnaald in de injectieflacon(s) met humane normale immunoglobuline 10%. Vul de slang van de toedieningspomp en leg deze weg totdat de recombinant humane hyaluronidase is toegediend. • Als u meer dan één injectieflacon voor een volledige dosis nodig heeft, prikt u een volgende injectieflacon aan nadat de eerste flacon volledig is toegediend. 	
<p>9. Bereid de pomp voor:</p> <p>Volg de instructies van de fabrikant voor het voorbereiden van de pomp.</p>	

<p>10. Bereid de infuusplaats voor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kies een infuusplaats (of plaatsen) in de boven- of onderbuik of dijbeen. Zie de afbeelding voor mogelijke infuusplaatsen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Kies infuusplaatsen aan weerszijden van het lichaam, wanneer u doses van meer dan 600 ml op twee infuusplaatsen moet toedienen. ○ Als u drie plaatsen gebruikt, moeten de plaatsen 10 cm uit elkaar liggen. • Vermijd plaatsen met beenderen, zichtbare bloedvaten, littekens en plaatsen met een ontsteking of infectie. • Wissel voor opeenvolgende toedieningen de infuusplaatsen aan weerszijden van het lichaam af. • Maak als uw zorgverlener u dit heeft verteld, de infuusplaats(en) schoon met een alcoholdoekje. Laat de infuusplaats opdrogen (minimaal 30 seconden). 	 
<p>11. De naald insteken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwijder de naaldbeschermkap. Pak minstens 2 tot 2,5 cm huid stevig tussen duim en wijsvinger. • Steek met een snelle beweging de naald tot aan de vleugels onder een hoek van 90 graden in de huid. De vleugels van de naald moeten plat op de huid liggen. • Plak de naald met een steriele tape vast op de plaats. • Herhaal deze stap voor de tweede of derde infuusplaats, als u die gaat gebruiken. 	<p>onder hoek van 90 graden in de huid</p> 
<p>12. Controleer of de naald goed op zijn plaats is voordat u start met de infusie indien uw zorgverlener u dit heeft verteld.</p>	
<p>13. Fixeer de naald aan de huid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zet de naald(en) op hun plaats vast door een steriel transparant verband over de naald te plakken. • Controleer tijdens de toediening af en toe de infuusplaats(en) op verschuiven of lekken. 	

<p>14. Dien als eerste de recombinant humane hyaluronidase toe: Verdeel de inhoud gelijkmatig over alle plaatsen bij toediening op meer dan één plaats.</p> <p>Als u de spuitmethode gebruikt om HY toe te dienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duw de plunjer van de kleine injectiespuit met recombinant humane hyaluronidase langzaam in, met een beginsnelheid per infuusplaats van ongeveer 1 tot 2 ml per minuut en verhoog de snelheid indien dit goed wordt verdragen. <p>Als u de pompmethode gebruikt om HY toe te dienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als u een pomp gebruikt, bereidt u de pomp voor voor infusie van recombinant humane hyaluronidase op een beginsnelheid per infuusplaats van 60 tot 120 ml/uur/plaats en verhoog de snelheid indien dit goed wordt verdragen. 	
<p>15. Dien de humane normale immunoglobuline 10% toe: Nadat u de hele inhoud van de kleine injectiespuit met recombinant humane hyaluronidase heeft toegediend, verwijdert u de kleine injectiespuit van het aanzetstuk van de naaldset/pompslang. Befestig de pompslang op de IG-container/injectieflacon of de grote injectiespuit met humane normale immunoglobuline 10% op de naaldset. Dien met een pomp de humane normale immunoglobuline 10% toe met een toedieningssnelheid die door uw zorgverlener is voorgeschreven, en begin met de infusie.</p>	
<p>16. Spoel de pompslang door nadat de infusie is voltooid, indien uw zorgverlener u dit heeft geïnstrueerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als uw zorgverlener u hiertoe heeft geïnstrueerd, bevestigt u een zak met natriumchloride-oplossing op de pompslang/naaldset om de humane normale immunoglobuline 10% tot aan de naaldvleugels op te duwen. 	
<p>17. Verwijder de naaldset:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwijder de naaldset door het verband rondom los te trekken. • Klap de naaldvleugels omhoog en trek de naald aan de vleugels uit de huid. • Druk voorzichtig een klein gaasje op de prikplaats en dek dit af met een beschermend verband. • Werp de naald(en) in de scherpafvalcontainer. <ul style="list-style-type: none"> ○ Vernietig de scherpafvalcontainer volgens de aanwijzingen die bij de container zijn geleverd of neem contact op met uw zorgverlener. 	
<p>18. Noteer gegevens over de toediening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haal het etiket van de HyQvia-injectieflacon waarop het chargennummer van het product en de vervaldatum zijn vermeld, en plak het etiket op uw behandelingskaart. • Noteer de datum, tijd, dosis, infuusplaats(en) (als geheugensteun bij het afwisselen van infuusplaats) en eventuele bijwerkingen na elke toediening. • Voer injectieflacons met eventueel ongebruikt geneesmiddel en ander afvalmateriaal af volgens de instructies van uw zorgverlener. • Neem voor nacontrole contact op met uw arts, volgens afspraak. 	

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bepaalde bijwerkingen, zoals hoofdpijn, koude rillingen of pijn in het lichaam, kunnen worden verminderd door de toedieningssnelheid te verlagen.

Ernstige bijwerkingen

Toediening van geneesmiddelen zoals HyQvia kan in sommige gevallen leiden tot ernstige, maar zeldzame, allergische reacties. Er kan een plotse daling van de bloeddruk en in een enkel geval een anafylactische shock bij u optreden. Artsen zijn bekend met deze mogelijke bijwerkingen en zullen u tijdens en na de eerste infusies controleren.

Kenmerkende klachten en symptomen van bijwerkingen zijn onder meer: licht, duizelig of flauw gevoel in het hoofd, huiduitslag en jeuk, zwelling in de mond of keel, moeilijk ademen, piepende ademhaling, abnormale hartslag, pijn op de borst, blauwe lippen of vingers en tenen, wazig zien.

- Wanneer u tijdens de infusie een van deze verschijnselen opmerkt, moet u dit meteen aan uw arts of verpleegkundige doorgeven.
- Wanneer u HyQvia thuis gebruikt, moet u de infusie uitvoeren in aanwezigheid van een aangewezen begeleider. Deze persoon helpt u bij het signaleren van allergische reacties, het stoppen van de toediening en indien nodig bij het inroepen van hulp.
- Zie ook rubriek 2 van deze bijsluiter voor informatie over het risico op allergische reacties en het gebruik van HyQvia in de thuissituatie.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen zich voordoen bij meer dan 1 op 10 infusies):

Plaatselijke reacties op de infuusplaats (waaronder alle van de hieronder genoemde infuusplaatsreacties). Deze verschijnselen gaan meestal binnen enkele dagen over.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen zich voordoen bij maximaal 1 op 10 infusies):

- hoofdpijn
- misselijkheid
- buikpijn/gevoeligheid van de buik
- rode huid (erytheem)
- reacties op de infuusplaats, waaronder pijn, ongemak, gevoeligheid, roodheid, zwelling en jeuk
- zich warm voelen, koorts
- zwakte (asthenie), vermoeidheid, gebrek aan energie (lethargie) en zich niet goed voelen (malaise)

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen zich voordoen bij maximaal 1 op 100 infusies):

- duizeligheid
- een aanval van erge hoofdpijn (migraine)
- sensaties als doof gevoel, tintelen, prikkelen (paresthesie)
- trillen (tremor)
- snelle hartslag (tachycardie)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- zwelling van de buik (abdominale distensie)
- diarree
- overgeven
- huiduitslag
- jeuk (pruritus)
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (urticaria)
- spierpijn (myalgie)
- gewrichtspijn (artralgie)

- rugpijn
- pijn in de armen en benen (waaronder ongemak in de armen en benen)
- pijn in de skeletspieren op de borst
- gewrichtsstijfheid
- reacties op de infuusplaats (waaronder verkleuring, blauwe plek, roodheid (hematoom), bloeding (hemorragie), doorprikken van een bloedvat, bobbel (nodule), verharding, zwelling (oedeem), rillingen, brandend gevoel, uitslag)
- zwelling van de geslachtsorganen

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen zich voordoen bij maximaal 1 op de 1.000 infusies):

- beroerte
- lage bloeddruk (hypotensie)
- moeite met ademen (dyspneu)
- pijn in de lies
- bruine urine (hemosiderinurie)
- erg veel zweten (hyperhydrose)
- ontsteking van de infuusplaats
- warmte op de infuusplaats
- sensaties als een doof gevoel, tintelen, prikkelen op de infuusplaats (paresthesie van de infuusplaats)
- positieve uitslag van Coombs-test (antiglobuline-test)

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ontsteking van de membranen rond de hersenen en het ruggenmerg (aseptische meningitis)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- lekkage op de infuusplaats
- influenza-achtig ziektebeeld (griepachtige ziekte)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Niet schudden.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossingen troebel zijn of deeltjes of neerslag bevatten.

Voer na opening alle ongebruikte oplossingen in de injectieflacons af.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

HyQvia is een dubbele injectieflacon met de volgende inhoud:

- Een oplossing met recombinant humane hyaluronidase (stap 1 van HyQvia/als eerste toedienen).
- Een oplossing met humane normale immunoglobuline 10% (stap 2 van HyQvia/als tweede toedienen).

De inhoud van elke injectieflacon wordt hierna beschreven:

1. Recombinant humane hyaluronidase

Deze injectieflacon bevat recombinant humane hyaluronidase.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumfosfaat, humane albumine, dinatrium-EDTA (ethyleendiaminetetra-azijnzuur), calciumchloride en water voor injecties (zie ook rubriek 2, “**HyQvia bevat natrium**”).

2. Humane normale immunoglobuline 10%

Eén ml van de oplossing in deze injectieflacon bevat 100 mg humane normale immunoglobuline, waarvan minimaal 98% immunoglobuline G (IgG) is.

De werkzame stof van HyQvia is humane normale immunoglobuline. Dit geneesmiddel bevat sporen van immunoglobuline A (IgA) (niet meer dan 140 microgram/ml, 37 microgram gemiddeld).

De andere stoffen in deze injectieflacon zijn glycine en water voor injecties.

Hoe ziet HyQvia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

HyQvia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik (via infusie onder de huid)

HyQvia wordt geleverd als pakket bestaande uit:

- Eén glazen injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase.
- Eén glazen injectieflacon met humane normale immunoglobuline 10%.

De recombinant humane hyaluronidase is een heldere en kleurloze oplossing.

De humane normale immunoglobuline 10% is een heldere en kleurloze of lichtgele oplossing.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

Recombinant humane hyaluronidase	Humane normale immunoglobuline 10%	
Volume (ml)	Eiwit (g)	Volume (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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
medinfoEMEA@takeda.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.