

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

HyQvia 100 mg/ml infúzny roztok na subkutánne použitie

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

HyQvia je jednotkové balenie s dvoma injekčnými liekovkami zložené z jednej injekčnej liekovky normálneho ľudského imunoglobulínu (10 % imunoglobulín alebo 10 % IG) a jednej injekčnej liekovky rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (rHuPH20).

### Normálny ľudský imunoglobulín (SCIg)\*

Jeden ml obsahuje:

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Normálny ľudský imunoglobulín. | 100 mg |
| (čistoty najmenej 98 % IgG)    |        |

Každá injekčná liekovka s obsahom 25 ml obsahuje: 2,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Každá injekčná liekovka s obsahom 50 ml obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Každá injekčná liekovka s obsahom 100 ml obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Každá injekčná liekovka s obsahom 200 ml obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Každá injekčná liekovka s obsahom 300 ml obsahuje: 30 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Rozdelenie podtried IgG (približné hodnoty):

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

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

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

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

Maximálny obsah IgA je 140 mikrogramov/ml.

\*Vyrába sa z plazmy od ľudských darcov.

### Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)

Jeden ml obsahuje:

|                                     |               |
|-------------------------------------|---------------|
| Rekombinantná ľudská hyaluronidáza. | 160 jednotiek |
|-------------------------------------|---------------|

Každá injekčná liekovka s obsahom 1,25 ml obsahuje: 200 jednotiek rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.

Každá injekčná liekovka s obsahom 2,5 ml obsahuje: 400 jednotiek rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.

Každá injekčná liekovka s obsahom 5 ml obsahuje: 800 jednotiek rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.

Každá injekčná liekovka s obsahom 10 ml obsahuje: 1 600 jednotiek rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.

Každá injekčná liekovka s obsahom 15 ml obsahuje: 2 400 jednotiek rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.

### Pomocné látky so známymi účinkami:

- Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)  
rHuPH20 je čistený glykoproteín zo 447 aminokyselín vyrábaný v bunkách vaječníkov čínskych škrečkov (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rekombinantnou technológiou DNA.

- Sodík (ako chlorid a fosforečnan)

Celkový obsah sodíka z rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy je 4,03 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

10 % IG je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý roztok. Roztok má pH 4,6 až 5,1 a osmolalitu 240 až 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 je číry, bezfarebný roztok. Roztok má pH 6,5 až 8,0 a osmolalitu 290 až 350 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba u dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku 0 – 18 rokov) v nasledujúcich prípadoch:

- Syndrómy primárnej imunodeficiencie (PID) s narušenou tvorbou protilátok (pozri časť 4.4).
- Sekundárne imunodeficiencie (SID) u pacientov, ktorí trpia závažnými alebo rekurentnými infekciami, neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a preukázalo sa u nich buď zlyhanie špecifických protilátok (proven specific antibody failure, PSAF)\* alebo hladina IgG v sére < 4 g/l.

\*PSAF = zlyhanie pri vytváraní aspoň 2-násobného vzostupu titra protilátok IgG proti pneumokokovým vakcínam s polysacharidovým a polypeptidovým antigénom.

Imunomodulačná liečba u dospelých, detí a dospievajúcich (0 až 18 rokov):

- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (*chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, CIDP) ako udržiavacia liečba po stabilizácii pomocou IVIg.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a sledovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe systémových imunitných ochorení.

Liek sa má podávať subkutánne (SC). Dávka a dávkovacie režimy závisia od indikácie.

Možno bude potrebné dávku upraviť pre každého pacienta individuálne, v závislosti od farmakokinetickej (*pharmacokinetic*, PK) a klinickej odpovede. Dávka na základe telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou. Ako návod uvádzame nasledujúce dávkovacie režimy.

#### Dávkovanie

Substitučná liečba pri PID

*Pacienti, ktorí zatiaľ neboli liečení imunoglobulínmi*

Dávka požadovaná na dosiahnutie najnižšej IgG hladiny (trough IgG level) 6 g/l je rádo 0,4 až 0,8 g/kg telesnej hmotnosti na mesiac. Interval medzi jednotlivými dávkami, na dosiahnutie rovnovážneho stavu, sa pohybuje od 2 až 4 týždňov.

Najnižšie hladiny IgG sa musia merať a hodnotiť spolu s výskytom infekcie. Možno bude potrebné dávku zvýšiť a zamerať sa na vyššie najnižšie hladiny IgG ( $> 6 \text{ g/l}$ ), aby sa znížila miera infekcie.

Na začiatku terapie sa odporúča, aby sa intervaly liečby pri prvých infúziách postupne predlžovali z dávky podávanej v jednotýždňových intervaloch až na dávku podávanú raz za 3 – 4 týždne. Kumulatívna mesačná dávka 10 % IG sa musí rozdeliť na dávky podávané raz za týždeň, raz za 2 týždne, atď. podľa plánovaných intervalov liečby liekom HyQvia.

#### *Pacienti, ktorí predtým boli liečení intravenóznym imunoglobulínom (IVIg)*

U pacientov prechádzajúcich priamo z IVIg, alebo ktorí dostali predtým dávku IVIg, ktorá sa môže brať ako referenčná, sa liek musí podávať v rovnakej dávke a rovnakej frekvencii ako pri predošlej liečbe IVIg. U pacientov s predošlou 3-týždennou schémou dávkovania, u ktorých sa tento interval zvyšuje na 4 týždne, sa podávanie môže vykonať podávaním tých istých týždenných ekvivalentov.

#### *Pacienti, ktorí predtým boli liečení subkutánnym imunoglobulínom (SCIg)*

Počiatočná dávka lieku je rovnaká ako pri liečbe SCIg, no môže sa upraviť na 3- alebo 4-týždenný interval. Prvá infúzia sa musí podávať jeden týždeň po poslednej liečbe s predchádzajúcim imunoglobulínom.

#### Substitučná liečba pri SID

Odporúčaná dávka je 0,2 až 0,4 g/kg každé 3 až 4 týždne.

Najnižšie hladiny IgG sa majú merať a hodnotiť v spojení s výskytom infekcie. Dávka sa má podľa potreby upraviť, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám. U pacientov s pretrvávajúcou infekciou môže byť potrebné zvýšenie dávky. Zníženie dávky možno zvážiť, keď pacient zostáva bez infekcie.

#### Imunomodulačná liečba pri CIDP

Pred začiatkom liečby treba vypočítať týždennú ekvivalentnú dávku vydelením plánovanej dávky plánovaným intervalom dávkovania v týždňoch. Typické intervaly dávkovania lieku HyQvia sú 3 až 4 týždne. Odporúčaná subkutánná dávka je 0,3 až 2,4 g/kg telesnej hmotnosti mesačne podávaná v 1 alebo 2 sedeniach počas 1 alebo 2 dní.

Dávka a frekvencia dávkovania sa môžu prispôbiť na základe individuálnej klinickej odpovede. Možno bude potrebné upraviť dávku, aby sa dosiahla požadovaná klinická odpoveď. Pri klinickom zhoršení sa dávka môže zvýšiť na odporúčané maximum 2,4 g/kg mesačne. Ak je pacient klinicky stabilný, môže byť potrebné postupné znižovanie dávky, aby sa zistilo, či pacient stále potrebuje IG liečbu.

Harmonogram navyšovania dávky sa odporúča s postupne sa zvyšujúcim objemom subkutánnej infúzie, kým sa nedosiahne úplná dávka, aby sa zaistila tolerancia pacienta. Počas obdobia navyšovania dávky sa musia dodržiavať vypočítaná dávka lieku HyQvia a odporúčané intervaly dávkovania pre prvú a druhú infúziu. Na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára možno u pacientov, ktorí dobre tolerujú prvé 2 infúzie, následné infúzie podať s postupným zvyšovaním dávok a intervalov dávkovania, berúc do úvahy objem a celkový čas infúzie. Ak pacient toleruje objemy subkutánnych infúzií a prvé 2 infúzie, môžete zvážiť zrýchlené navyšovanie. Dávky 0,4 g/kg alebo nižšie sa môžu podávať bez harmonogramu navyšovania, pokiaľ je tolerancia pacienta prijateľná.

Pacienti musia byť na stabilných dávkach\* IVIg. Pred začiatkom liečby liekom treba vypočítať týždennú ekvivalentnú dávku vydelením poslednej dávky IVIg intervalom dávkovania IVIg v týždňoch. Počiatočná dávka a frekvencia dávkovania sú rovnaké ako pacientova predchádzajúca

liečba IVIg. Typický interval dávkovania lieku HyQvia je 4 týždne. Pre pacientov s menej častým dávkovaním IVIg (viac ako 4 týždne) možno interval dávkovania zmeniť na 4 týždne, pričom sa zachová rovnaká ekvivalentná mesačná dávka IgG.

Ako uvádza tabuľka nižšie, vypočítanú jednotýždňovú dávku (1. infúzia) treba podať 2 týždne po poslednej infúzii IVIg. Jeden týždeň po prvej dávke treba podať ďalšiu týždennú ekvivalentnú dávku (2. infúzia). Obdobie navyšovania môže trvať až 9 týždňov (tabuľka 1) v závislosti od intervalu dávkovania a tolerancie.

*\*(Variácie intervalu dávkovania až do  $\pm 7$  dní alebo veľkosť mesačnej ekvivalentnej dávky až do  $\pm 20$  % medzi infúziami IgG účastníka sa považujú za stabilnú dávku.)*

**Tabuľka 1: Odporúčaný harmonogram navyšovania dávky z infúzie IVIg na HyQvia**

| Týždeň* | Číslo infúzie  | Interval dávkovania | Príklad pre 100 g každé 4 týždne |
|---------|----------------|---------------------|----------------------------------|
| 1       | Žiadna infúzia |                     |                                  |
| 2       | 1. infúzia     | 1-týždňová dávka    | 25 g                             |
| 3       | 2. infúzia     | 1-týždňová dávka    | 25 g                             |
| 4       | 3. infúzia     | 2-týždňová dávka    | 50 g                             |
| 5       | Žiadna infúzia |                     |                                  |
| 6       | 4. infúzia     | 3-týždňová dávka    | 75 g                             |
| 7       | Žiadna infúzia |                     |                                  |
| 8       | Žiadna infúzia |                     |                                  |
| 9       | 5. infúzia     | 4-týždňová dávka    | 100 g (dosiahnutá úplná dávka)   |

\*1. infúzia začína 2 týždne po poslednej dávke IVIg.

V daný deň podania infúzie nesmie maximálny objem infúzie prekročiť 1 200 ml pre pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg alebo 600 ml pre pacientov  $< 40$  kg. V prípade, že sa prekročí maximálny denný limit dávky alebo pacient nedokáže tolerovať objem infúzie, dávka sa môže podať počas niekoľkých dní v rozdelených dávkach 48 až 72 hodín medzi dávkami, aby sa umožnila absorpcia infúznej tekutiny v mieste podania infúzie. Dávku možno podať až do 3 miest podania infúzie s maximálnym objemom infúzie 600 ml na miesto (alebo ako je tolerované). Ak sa používajú tri miesta podania, maximum je 400 ml na miesto.

### Pediatrická populácia

#### *Substitučná liečba*

Harmonogram dávkovania u detí a dospelých (vo veku 0 až 18 rokov) je rovnaký ako u dospelých. Dávkovanie sa zakladá na telesnej hmotnosti a upravuje sa podľa klinického výsledku. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

#### *Imunomodulačná liečba*

Harmonogram dávkovania u detí a dospelých (vo veku 0 až 18 rokov) je rovnaký ako u dospelých. Dávkovanie sa zakladá na vypočítanej týždennej ekvivalentnej dávke a upravuje sa podľa klinického výsledku. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

### Spôsob podávania

**Liek je určený iba na subkutánne použitie. Nepodávajú intravenózne.**

Každá injekčná liekovka 10 % IG sa dodáva s primeraným zodpovedajúcim množstvom rHuPH20 (pozri časť 6.5). Celý obsah injekčnej liekovky rHuPH20 sa má podať bez ohľadu na to, či sa podáva celý obsah injekčnej liekovky 10 % IG.

2 zložky lieku sa musia podávať jedna po druhej cez rovnakú subkutánnu ihlu, najskôr sa podá rHuPH20 a následne 10 % IG.

Príklad: Pacient má predpísaných 110 gramov (g) lieku HyQvia: bude to vyžadovať 3 injekčné liekovky po 30 g a 1 injekčnú liekovku po 20 g, aby bola celková dávka 110 g/1 100 ml zložky 10 % IG lieku HyQvia. Objem rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy bude  $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$ . Ak je dávka väčšia ako 120 g, liek HyQvia sa môže podať počas viacerých dní v rozdelených dávkach 48 až 72 hodín medzi dávkami, aby sa umožnila absorpcia infúznej tekutiny v miestepodania infúzie.

Počas subkutánneho podávania imunoglobulínu (vrátane lieku HyQvia) alebo po ňom môže dochádzať k presakovaniu v mieste podania infúzie. Zvážte použitie dlhších ihli (12 mm alebo 14 mm) a/alebo viacerých miest infúzie. Akékoľvek zmeny veľkosti ihly musia byť pod dohľadom ošetrojúceho lekára.

### Domáca liečba

V prípade použitia subkutánnej infúzie lieku HyQvia na domácu liečbu musí terapiu začať a sledovať lekár so skúsenosťami v usmernení pacientov pri domácej liečbe. Pacienta alebo opatrovateľa je nutné poučiť o infúzných technikách, použití infúznej pumpy alebo ovládača injekčnej striekačky, o vedení liečebného denníka, o rozpoznávaní možných závažných nežiaducich reakcií a o opatreniach, ktoré majú byť vykonané v prípade výskytu nežiaducich reakcií.

Liek HyQvia sa môže podať v celej terapeutickej dávke až do 3 miest podania infúzie max. každé 4 týždne. Upravte frekvenciu a počet miest podania infúzie, pričom zohľadnite objem, celkový čas infúzie a toleranciu tak, aby pacient dostal tú istú týždennú ekvivalentnú dávku. Ak pacient vynechá dávku, podajte vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte v schéme liečby ako predtým.

### Infúzia pomocou pomôcky

Komponent 10% IG sa má podávať pomocou pumpy. rHuPH20 sa môže vstreknúť ručne alebo pomocou pumpy. Na to, aby pacienti mohli dostať infúziu s rýchlosťou 300 ml/hod./miesto podania infúzie, môže byť potrebná ihla s veľkosťou 24 jednotiek. Ihly s menším priemerom sa však môžu použiť v prípade, že je prijateľná nižšia rýchlosť prietoku. Pri injekčnej liekovke s objemom 1,25 ml rHuPH20 použite ihlu s veľkosťou 18 až 22 jednotiek na natiehnutie obsahu injekčnej liekovky, aby sa zabránilo pretlačeniu alebo porušeniu zátky; pri všetkých ostatných veľkostiach injekčných liekoviek sa môže na natiehnutie obsahu injekčnej liekovky použiť pomôcka s ihlou alebo bez ihly.

### Miesto podania infúzie

Odporúčané miesto(-a) podania infúzie tohto lieku sú brucho a stehná. Ak sa použijú 2 miesta, tieto 2 miesta podania infúzie musia byť na opačnej strane tela. Ak sa použijú tri miesta podania infúzie, tieto miesta majú byť aspoň 10 cm od seba. Vyhnite sa výstupkom kostí a miestam, kde sú jazvy. Liek sa nesmie podávať infúziou do infikovaného alebo akútne zapáleného miesta prípadne jeho okolia, pretože hrozí nebezpečenstvo šírenia lokalizovanej infekcie. Vyhnite sa miestu minimálne 5 cm od pupka.

### Rýchlosť infúzie

Odporúča sa, aby sa zložka rHuPH20 podávala s konštantnou rýchlosťou a rýchlosť podávania 10 % IG nesmie stúpať nad odporúčané rýchlosti, najmä počas začiatku liečby pacienta liekom HyQvia.

Najprv sa vpichne celá dávka rHuPH20 rýchlosťou 1 až 2 ml/minútu (alebo 60 ml/h až 120 ml/h) na miesto podania infúzie alebo podľa tolerancie. Do 10 minút od podania rHuPH20 začnite podávať infúziu celej dávky 10 % IG na miesto rovnakou súpravou subkutánných ihli.

Odporúčajú sa nasledujúce rýchlosti infúzie 10 % IG na miesto podania infúzie.

**Tabuľka 2: Odporúčané rýchlosti infúzie 10 % IG na miesto podania infúzie**

| Interval/Minúty      | Účastníci s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg   |                                                            | Účastníci s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac  |                                                            |
|----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                      | Prvé 2 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) | Následné 2 až 3 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) | Prvé 2 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) | Následné 2 až 3 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) |
| 10 minút             | 5                                                 | 10                                                         | 10                                                | 10                                                         |
| 10 minút             | 10                                                | 20                                                         | 30                                                | 30                                                         |
| 10 minút             | 20                                                | 40                                                         | 60                                                | 120                                                        |
| 10 minút             | 40                                                | 80                                                         | 120                                               | 240                                                        |
| Pripomenutie infúzie | 80                                                | 160                                                        | 240                                               | 300                                                        |

Ak pacient toleruje prvé infúzie celej dávky na miesto a maximálnu rýchlosť, môže sa zvážiť zvýšenie rýchlosti následných infúzií podľa uváženia lekára a pacienta.

Pokyny na manipuláciu a prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### **4.3 Kontraindikácie**

HyQvia sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Precitlivosť na liečivo (IgG) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Precitlivosť na ľudské imunoglobulíny, najmä vo veľmi zriedkavých prípadoch deficitu IgA, keď má pacient protilátky proti IgA.

Známa systémová precitlivosť na hyaluronidázu alebo rHuPH20.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

##### Opatrenia pri používaní

Ak je liek HyQvia omylom podaný do krvnej cievy, u pacientov sa môže vyvinúť šok.

Odporúčaná rýchlosť infúzie uvedená v časti 4.2 sa musí dodržať. Pacienti sa musia počas doby infúzie dôsledne sledovať, najmä na začiatku liečby.

Určité nežiaduce reakcie môžu nastať častejšie u pacientov, ktorí dostávajú normálny ľudský imunoglobulín po prvý raz, ak sa prechádza na normálny ľudský imunoglobulín alebo ak je dlhý interval od predošlej infúzie.

Potenciálnym komplikáciám možno často zabrániť zaistením toho, aby:

- pacienti neboli citliví na normálny ľudský imunoglobulín po prvej pomalejšej infúzii lieku (pozri časť 4.2).
- pacienti boli počas prvých infúzií starostlivo sledovaní, či nemajú počas celej doby infúzie žiadne príznaky. Počas prvej infúzie a prvú hodinu po prvej infúzii treba sledovať najmä

pacientov, ktorí zatiaľ neboli liečení normálnym ľudským imunoglobulínom, pacientov, ktorí na túto liečbu prešli z liečby iným liekom, alebo vtedy, ak je dlhý interval od predošlej infúzie.

Všetci ďalší pacienti sa musia sledovať minimálne 20 minút po podaní.

Keď sa liečba podáva doma, musí byť k dispozícii pomoc od inej zodpovednej osoby pre prípad liečby nežiaducich reakcií alebo privolanie pomoci, ak by sa vyskytla závažná nežiaduca reakcia. Pacienti, ktorí si liečbu podávajú sami doma, alebo osoba, ktorá im má pomôcť v prípade nežiaducich reakcií, sa musia zaškoliť, aby odhalili už skoré prejavy hypersenzitívnych reakcií.

V prípade výskytu nežiaducej reakcie sa musí buď znížiť rýchlosť podávania, alebo sa infúzia musí zastaviť. Potrebná liečba závisí od druhu a závažnosti tejto nežiaducej reakcie. V prípade šoku ihneď zastavte infúziu a použite liečbu šoku.

V klinických štúdiách neboli na koži pozorované žiadne chronické zmeny. Pacienti musia byť upozornení, aby hlásili každý chronický zápal, uzlíky alebo zápal vyskytujúci sa v mieste podania infúzie, ktorý trvá dlhšie ako pár dní.

#### Precitlivenosť na 10 % IG

Skutočné hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť hlavne u pacientov s protilátkami anti-IgA, ktorí musia byť liečení s mimoriadnou opatrnosťou. Pacienti s protilátkami anti-IgA, u ktorých je liečba SCIG liekmi jedinou možnosťou, sa majú liečiť liekom HyQvia len pod dôsledným dohľadom lekára.

Zriedkavo môže normálny ľudský imunoglobulín vyvolať pokles krvného tlaku s anafylaktickou reakciou, a to aj u pacientov, ktorí tolerovali predošlú liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom.

- Ak má pacient vysoké riziko alergických reakcií, liek sa musí podávať len vtedy, ak je dostupná podporná starostlivosť pre prípad reakcií ohrozujúcich jeho život.
- Pacienti musia byť informovaní o skorých znakoch anafylaxie/precitlivenosti (vyrážky, svrbenie, generalizovaná urtikária, dýchavičnosť, sipot a hypotenzia).
- Podľa závažnosti súvisiacej reakcie a zdravotníckej praxe, môže podanie vhodného lieku vopred zabrániť tomuto druhu reakcie.
- Ak existuje známa anafylaktická alebo ťažká precitlivenosť na ľudský imunoglobulín, musí to byť zapísané v záznamoch pacienta.

#### Precitlivenosť na rHuPH20

Každé podozrenie na reakcie podobné alergickej alebo anafylaktickej reakcii po podaní rHuPH20 vyžaduje okamžité zastavenie infúzie a v prípade potreby musí byť podaná štandardná liečba.

#### Imunogenicita rHuPH20

Tvorba neneutralizačných protilátok a neutralizačných protilátok proti zložke rHuPH20 bola hlásená u pacientov dostávajúcich liek HyQvia v klinických štúdiách. Existuje potenciál na skrížené reakcie takýchto protilátok s endogénnou hyaluronidázou, ktorý sa prejavuje v semenníkoch, nadsemenníkoch a spermiiach dospelých mužov. Nie je známe, či tieto protilátky majú akýkoľvek klinický význam u ľudí (pozri časť 4.8).

#### Tromboembólia

S používaním imunoglobulínov sa spájajú arteriálne a venózne tromboembolické udalosti vrátane infarktu myokardu, mŕtvice, hlbokaj venóznej trombózy a pľúcnej embólie. Pred začatím používania imunoglobulínov sa má zabezpečiť dostatočná hydratácia pacientov. U pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi na vznik tromboembolických udalostí (napr. vyšší vek, hypertenzia, diabetes



mellitus a ochorenie ciev alebo trombotické udalosti v anamnéze, pacienti so získanými alebo vrodenými trombofílnymi poruchami, pacienti s dlhšími intervalmi imobilizácie, ťažko hypovolemickí pacienti, pacienti s chorobami zvyšujúcimi viskozitu krvi) treba postupovať opatrne. U pacientov s rizikom hyperviskozity treba monitorovať prejavy a príznaky trombózy a hodnotiť viskozitu krvi. Trombóza sa môže vyskytnúť aj v neprítomnosti známych rizikových faktorov.

Pacienti musia byť informovaní o prvých príznakoch tromboembolických udalostí vrátane dýchavičnosti, bolesti a opuchu končatín, fokálnych neurologických deficitov a bolesti na hrudníku a musí sa im odporučiť, aby sa obrátili na svojho lekára hneď po začiatku príznakov.

### Hemolytická anémia

Imunoglobulínové lieky obsahujú protilátky proti krvným skupinám (napr. A, B, D), ktoré môžu účinkovať ako hemolyzíny. Tieto protilátky sa viažu na epitopy červených krviniek (red blood cells, RBC) (ktoré možno detekovať pozitívnym priamym antiglobulíновým testom [DAT, (Coombsov test)]) a zriedkavo môžu spôsobiť hemolýzu. Prijemci imunoglobulínových liekov musia byť sledovaní, či nemajú klinické prejavy a príznaky hemolýzy.

### Syndróm aseptickkej meningitídy (AMS)

Výskyt syndrómu aseptickkej meningitídy bol hlásený v súvislosti s liečbou IVIg a SCIg; príznaky sa zvyčajne prejavia do niekoľkých hodín až 2 dní po liečbe imunoglobulínom. Pacientov treba informovať o prvých príznakoch, ktoré zahŕňajú silnú bolesť hlavy, stuhnutosť krku, ospalosť, horúčku, fotofóbiu, nevoľnosť a vracanie. Vysadenie liečby imunoglobulínom môže spôsobiť do niekoľkých dní remisiu AMS bez následkov. Štúdie mozgovomiechového moku zahŕňajú často pleocytózu až do niekoľko tisíc buniek na mm<sup>3</sup>, hlavne zo sérií granulocytov a zvýšené hladiny proteínov až na niekoľko stoviek mg/dl.

AMS sa môže častejšie vyskytnúť v súvislosti s liečbou vysokodávkovým (2 g/kg) IVIg. Z údajov po uvedení lieku na trh nebola pozorovaná žiadna jasná korelácia medzi AMS a vyššími dávkami. Zvýšený výskyt AMS sa pozoroval u žien.

### Interferencia so sérologickými testami

Prechodný rast rôznych pasívne prenášaných protilátok v krvi pacienta po infúzii imunoglobulínov môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky sérologických testov.

Pasívny prenos protilátok proti povrchovým antigénom erytrocytov (napr. A, B, D) môže rušiť niektoré sérologické testy na protilátky červených krviniek napr. priamy antiglobulínový test (DAT, priamy Coombsov test).

Podávanie imunoglobulínových liekov môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom testov, ktoré závisia od detekcie  $\beta$ -D-glukánov na diagnózu mykóz. Tento jav môže pretrvávajúť niekoľko týždňov po podaní infúzie s liekom.

### Prenosné agensy

Normálny ľudský imunoglobulín a ľudský sérový albumín (stabilizátor rHuPH20) sa získavajú z ľudskej plazmy. Majú sa zaviesť štandardné opatrenia na zabránenie infekcií z použitia liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, vrátane výberu darcov, vyšetrenia jednotlivej darovanej krvi a zmesi plazmy, či neobsahujú špecifické markery infekcie a zaradenie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu možnosť prenosu pôvodcov infekcií pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy sa nedá úplne vylúčiť. Vztahuje sa to aj na neznáme alebo objavené vírusy a iné patogény.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné na obalené vírusy, napr. vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV), a aj na neobalené vírusy: vírus hepatitídy A (HAV) a parvovírus B19.

Existujú upokojujúce klinické dôkazy týkajúce sa nedostatočného prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 imunoglobulínmi a tiež sa predpokladá, že obsah protilátok významne prispieva k bezpečnosti proti vírusom.

#### Obsah sodíka

Zložka 10 % IG je v podstate bez sodíka. rHuPH20 obsahuje nasledujúce množstvo (mg) sodíka na liekovku:

1,25 ml obsahuje 5,0 mg sodíka.  
2,5 ml obsahuje 10,1 mg sodíka.  
5 ml obsahuje 20,2 mg sodíka.  
10 ml obsahuje 40,3 mg sodíka.  
15 ml obsahuje 60,5 mg sodíka.

Je to ekvivalentné 0,25 až 3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa týkajú dospelých aj detí.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Vakcíny so živými oslabenými vírusmi

Podávanie imunoglobulínov môže po dobu najmenej 6 týždňov a až 3 mesiacov znížovať účinnosť vakcín so živými oslabenými vírusmi, ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Pred očkovaním vakcínou, ktorá obsahuje živé oslabené vírusy, musia uplynúť 3 mesiace od podania tohto lieku. V prípade vakcíny proti osýpkam môže toto zníženie účinnosti pretrvávajúť až 1 rok. U pacientov očkovaných proti osýpkam sa musí preto kontrolovať hladina protilátok.

#### Pediatrická populácia

Uvedené interakcie sa týkajú dospelých aj detí.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Bezpečnosť používania tohto lieku počas ľudskej gravidity nebola stanovená v rámci kontrolovaných klinických štúdií, a preto sa má gravidným ženám a dojčiacim matkám podávať opatrne.

Deväť žien, ktoré boli niekedy liečené liekom HyQvia, bolo zaradených do prospektívneho, nekontrolovaného, multicentrického poregistračného registra gravidít (štúdia 161301). Z 8 tehotenstiev, ktorých výsledok je známy, bolo 8 živonarodených detí s normálnym skóre APGAR. Neboli uvedené žiadne pôrodné a popôrodné komplikácie. V súvislosti s týmto liekom neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. Štyri (4) matky boli testované na protilátky viažuce alebo neutralizujúce protilátky proti rHuPH20 a neboli zistené žiadne protilátky.

U imunoglobulínových liekov bolo preukázané, že prechádzajú placentou, vo zvýšenej miere počas tretieho trimestra. Klinické skúsenosti s používaním imunoglobulínov nepreukazujú žiadne škodlivé účinky na priebeh gravidity, ani na plod a na novorodencov.

Boli vykonané vývojové a reprodukčné toxikologické štúdie s rHuPH20 u myší a králikov. Žiadne nežiaduce reakcie na graviditu a vývoj plodu neboli spájané s protilátkami proti rHuPH20. V týchto štúdiách boli materské protilátky proti rHuPH20 prenesené na potomstvo in utero. V súčasnosti nie sú známe účinky protilátok na zložku rHuPH20 tohto lieku na ľudské embryo alebo na vývoj ľudského plodu (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského materského mlieka a môžu prispieť k ochrane novorodenca pred patogénmi, ktoré sa do tela dostávajú cez sliznice. Jedno dieťa v rámci registra gravidít (štúdia 161301) bolo dojčené. Všetky nežiaduce účinky boli hlásené ako nesúvisiace s predchádzajúcou alebo súčasnou liečbou liekom HyQvia.

#### Fertilita

V súčasnosti neexistujú žiadne klinické údaje o bezpečnosti tohto lieku na fertilitu.

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi naznačujú, že netreba očakávať žiadne škodlivé účinky 10 % IG na fertilitu.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priamy ani nepriamy škodlivý účinok rHuPH20 na reprodukčný potenciál v dávkach používaných na uľahčenie podávania 10 % IG (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môžu byť znížené niektorými nežiaducimi reakciami, napr. závratmi (pozri časť 4.8) spojenými s týmto liekom. Pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytnú nežiaduce reakcie, majú počkať, kým vymiznú, a až potom viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

##### *10 % IG*

Môžu sa príležitostne vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako sú triaška, bolesť hlavy, závrat, horúčka, vracanie, alergické reakcie, nevoľnosť, artralgia, nízky krvný tlak a stredne závažná bolesť krížovej chrbtice.

Zriedkavo môžu normálne ľudské imunoglobulíny spôsobiť náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, a to aj v prípadoch, keď pacient pri predošlom podaní žiadne známky precitlivenosti nemal.

Lokálne reakcie v mieste podania infúzie: často sa môže vyskytnúť opuch, bolestivosť, začervenanie, zatvrdnutie, teplo v tomto mieste, svrbenie, modriny a vyrážka.

Pri normálnom ľudskom imunoglobulíne boli pozorované prípady prechodnej aseptickej meningitídy, prechodné hemolytické reakcie, zvýšenie hladiny sérového kreatinínu a/ alebo akútne zlyhanie obličiek, pozri časť 4.4.

Tromboembolické reakcie ako infarkt myokardu, cieвна mozgová príhoda, pľúcna embólia a hlboká žilová trombóza boli zriedkavo pozorované pri liekoch IVIg a SCIg.

Bezpečnosť pre prenosných pôvodcov nákazy, pozri časť 4.4.

## rHuPH20

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými po uvedení rHuPH20 na trh v podobných formách a podávanej subkutánne kvôli disperzii a absorpcii subkutánne podávaných tekutín alebo liekov, boli mierne lokálne reakcie v mieste podania infúzie, napr. erytém a bolesť. Opuch bol hlásený najčastejšie v súvislosti s podávaním veľkoobjemových subkutánnych tekutín.

### Protilátky proti rHuPH20

Celkovo u 13 z 83 účastníkov pilotnej štúdie PID vznikla minimálne raz počas tejto klinickej štúdie protilátka schopná naviazať sa na rHuPH20. Tieto protilátky neboli schopné neutralizácie rHuPH20. Nedala sa preukázať žiadna dočasná súvislosť medzi nežiaducimi reakciami a výskytom protilátok anti-rHuPH20. Nedošlo k žiadnemu nárastu výskytu ani závažnosti nežiaducich reakcií u pacientov, u ktorých vznikli protilátky proti rHuPH20.

Celkovo u 16 zo 132 účastníkov, ktorí dostali rHuPH20 počas CIDP štúdie zahŕňajúcej 289 pacientorokov sledovania sa vyvinuli anti-rHuPH20 protilátky. U dvoch účastníkov sa vyvinuli neutralizujúce protilátky proti rHuPH20. V súvislosti s výskytom positivity na väzbové alebo neutralizačné protilátky neboli identifikované žiadne problémy s účinnosťou ani bezpečnosťou.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť lieku HyQvia bola hodnotená u 228 pacientov, ktorí dostali celkovo 7 287 infúzií v priebehu 6 klinických štúdií. Ich súčasťou boli 4 klinické štúdie (160602, 160603, 160902 a 161101) u 124 pacientov s primárnou imunitnou nedostatočnosťou (PID), ktorí dostali 3 202 infúzií, a 2 klinické štúdie (161403 Epoch 1 a 161505) u 104 pacientov s CIDP, ktorí dostali 4 085 infúzií lieku HyQvia.

Tabuľka uvedená nižšie je v súlade s klasifikáciou podľa tried orgánových systémov MedDRA (27.1) (System Organ Class, SOC a Preferred Term Level – preferované výrazy).

Frekvencie nežiaducich účinkov boli vyhodnotené pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3: Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií liekov (ADR) na jednu infúziu hlásených u pacientov liečených HyQviou v klinických skúškach (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 a 161505) a po uvedení lieku na trh, miera hlásení na pacienta alebo na infúziu.**

| <b>Trieda orgánových systémov (SOC) podľa MedDRA</b> | <b>Nežiaduce reakcie na liek</b>                           | <b>Frekvencia na pacienta N = 228</b> | <b>Frekvencia na infúziu N = 7 287</b> |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                                    | Aseptická meningitída*                                     | Neznáme                               | Neznáme                                |
| Poruchy imunitného systému                           | Precitlivenosť*                                            | Neznáme                               | Neznáme                                |
| Poruchy nervového systému                            | Bolesť hlavy                                               | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                      | Závrat                                                     | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Migréna                                                    | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Parestézia                                                 | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Pocit pálenia                                              | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Tras                                                       | Časté                                 | Zriedkavé                              |
|                                                      | Cievna mozgová príhoda a ischemická cievna mozgová príhoda | Menej časté                           | Zriedkavé                              |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                    | Sínusová tachykardia a tachykardia                         | Časté                                 | Menej časté                            |

| <b>Trieda orgánových systémov (SOC) podľa MedDRA</b>       | <b>Nežiaduce reakcie na liek</b>                                                                                                                                                                                              | <b>Frekvencia na pacienta N = 228</b> | <b>Frekvencia na infúziu N = 7 287</b> |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Poruchy ciev                                               | Hypertenzia a zvýšený krvný tlak                                                                                                                                                                                              | Veľmi časté                           | Menej časté                            |
|                                                            | Hypotenzia                                                                                                                                                                                                                    | Časté                                 | Zriedkavé                              |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            | Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                       | Časté                                 | Zriedkavé                              |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Nevolnosť                                                                                                                                                                                                                     | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                            | Bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a citlivosť brucha                                                                                                                                  | Veľmi časté                           | Menej časté                            |
|                                                            | Hnačka                                                                                                                                                                                                                        | Veľmi časté                           | Menej časté                            |
|                                                            | Vracanie                                                                                                                                                                                                                      | Veľmi časté                           | Menej časté                            |
|                                                            | Distenzia brucha                                                                                                                                                                                                              | Časté                                 | Menej časté                            |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | Erytém                                                                                                                                                                                                                        | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Pruritus                                                                                                                                                                                                                      | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Vyrážka, erytematózna, makulárna, makulopapulárna a papulárna vyrážka                                                                                                                                                         | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Žihľavka                                                                                                                                                                                                                      | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Hyperhidróza                                                                                                                                                                                                                  | Časté                                 | Zriedkavé                              |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Myalgia                                                                                                                                                                                                                       | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Artralgia                                                                                                                                                                                                                     | Veľmi časté                           | Menej časté                            |
|                                                            | Pocit nepohodlia v končatinách a bolesť končatín                                                                                                                                                                              | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                                 | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Stuhnutosť kĺbov                                                                                                                                                                                                              | Menej časté                           | Menej časté                            |
|                                                            | Muskuloskeletálna bolesť na hrudníku                                                                                                                                                                                          | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | Bolesť slabín                                                                                                                                                                                                                 | Časté                                 | Zriedkavé                              |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          | Hemosiderinúria                                                                                                                                                                                                               | Časté                                 | Zriedkavé                              |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | • Lokálne reakcie (celkové)                                                                                                                                                                                                   | Veľmi časté                           | Veľmi časté                            |
|                                                            | - Nepohodlie v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania injekcie, bolesť a citlivosť v mieste vpichu                                                                                  | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                            | - Erytém v mieste podania infúzie a erytém v mieste podania injekcie                                                                                                                                                          | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                            | - Edém v mieste podania infúzie, edém v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania infúzie, opuch v mieste podania injekcie a opuch (lokálny)                                                                            | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                            | - Pruritus v mieste podania infúzie, pruritus v mieste podania injekcie, pruritus v mieste vpichu a vulvovaginálny pruritus                                                                                                   | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                            | - Reakcie súvisiace s infúziou                                                                                                                                                                                                | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                            | - Tvorba modrín v mieste podania infúzie, tvorba modrín v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania infúzie, hematóm v mieste podania injekcie, krvácanie v mieste podania infúzie a modrina v mieste vpichu do cievy | Časté                                 | Menej časté                            |

| <b>Trieda orgánových systémov (SOC) podľa MedDRA</b> | <b>Nežiaduce reakcie na liek</b>                                                                   | <b>Frekvencia na pacienta N = 228</b> | <b>Frekvencia na infúziu N = 7 287</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                      | - Reakcia v mieste podania infúzie, reakcia v mieste podania injekcie a reakcia v mieste vpichu    | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | - Hmota v mieste podania infúzie, hmota v mieste podania injekcie a nodul v mieste podania infúzie | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | - Zmena sfarbenia v mieste podania infúzie                                                         | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | - Vyrážka v mieste podania infúzie a vyrážka v mieste podania injekcie                             | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | - Stvrdnutie v mieste podania infúzie a stvrdnutie v mieste podania injekcie                       | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | - Teplo v mieste podania infúzie                                                                   | Časté                                 | Zriedkavé                              |
|                                                      | - Parestézia v mieste podania infúzie a parestézia v mieste podania injekcie                       | Časté                                 | Zriedkavé                              |
|                                                      | - Zápal v mieste podania infúzie                                                                   | Časté                                 | Zriedkavé                              |
|                                                      | - Presakovanie v mieste podania infúzie*                                                           | Neznáme                               | Neznáme                                |
|                                                      | - Pocit horúčavy a pyrexia                                                                         | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                      | - Ochorenie podobné chrípke*                                                                       | Neznáme                               | Neznáme                                |
|                                                      | Asténia, únava, letargia a malátnosť                                                               | Veľmi časté                           | Časté                                  |
|                                                      | Zimnica                                                                                            | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Edém, periférny edém a opuch (systémový)                                                           | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Lokálny edém, periférny opuch a kožný edém                                                         | Časté                                 | Menej časté                            |
|                                                      | Gravitačný edém, genitálny edém, opuch mieška a vulvovaginálny opuch                               | Časté                                 | Neznáme                                |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                     | Pozitívny priamy Coombsov test a pozitívny Coombsov test                                           | Časté                                 | Zriedkavé                              |

\* Nežiaduce udalosti zo sledovania po uvedení na trh

#### Opis vybratých nežiaducich reakcií

Najčastejšími lokálnymi reakciami pozorovanými počas pivotných klinických skúšaní boli bolesť v miestepodania infúzie, erytém v miestepodania infúzie a edém v mieste podania infúzie. Väčšina lokálnych reakcií bola mierne závažná a spontánne miznúca. V skúšaní pri PID boli 2 závažné lokálne nežiaduce reakcie (bolesť v miestepodania infúzie a opuch v mieste podania infúzie) a v skúšaní pri CIDP boli závažné 4 prípady (extravazácia v miestepodania infúzie, zápal v miestepodania infúzie, svrbenie v miestepodania infúzie a reakcia v miestepodania infúzie). V skúšaní pri PID došlo k 2 výskytom prechodného genitálneho edému, z čoho bol jeden považovaný za závažný, ku ktorým došlo kvôli difúzii lieku z miesta podania infúzie do oblasti brucha. V skúšaní pri CIDP došlo k jednému výskytu mierneho genitálneho edému (opuch penisu). Neboli pozorované žiadne kožné zmeny, ktoré by počas klinického skúšania nevymizli.

#### Pediatrická populácia

##### *PID*

V pivotnej štúdii 160603 mali 2 z 24 pediatrických pacientov celkové hladiny protilátok proti rHuPH20 1 : 160 alebo vyššie. Nikto nemal neutralizačné protilátky.

Prospektívna, multicentrická štúdia 4. fázy v Európe hodnotila 42 pediatrických účastníkov (vek 2 až < 18 rokov), ktorí predtým dostali liečbu imunoglobulínmi (štúdia 161504). Nezistili sa žiadne

nové bezpečnostné obavy. Žiadny účastník nemal pozitívne (titer  $\geq 160$ ) väzbové protilátky proti rHuPH20. HyQvia sa ukázala ako bezpečná a tolerovaná u pediatrických účastníkov (vek 2 až < 18 rokov) s PIDD.

Výsledky klinických štúdií naznačujú podobné bezpečnostné profily u dospelých a pediatrickej populácie vrátane povahy, frekvencie, závažnosti a reverzibilnosti nežiaducich reakcií.

### *CIDP*

Liek HyQvia nebol posudzovaný v klinických skúšaníach u detí alebo dospievajúcich pacientov (0 až 18 rokov) s CIDP.

### Starší pacienti

Primárna imunodeficiencia

Štúdie bezpečnosti lieku po registrácii (EU 161302, US 161406) zahŕňali 15 a 77 starších účastníkov v uvedenom poradí. Z celkového hľadiska neboli pozorované žiadne významné rozdiely v bezpečnosti medzi účastníkmi PID staršími ako 65 rokov a účastníkmi vo vekovom rozmedzí 18 až 65 rokov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Dôsledky predávkovania nie sú známe.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: imunoglobulíny, normálne ľudské, na extravaskulárne podávanie, ATC kód: J06BA01.

### Mechanizmus účinku

Terapeutický účinok tohto lieku zabezpečuje zložka 10 % IG. rHuPH20 uľahčuje disperziu a absorpciu 10 % IG.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje hlavne imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom opsonizačných a neutralizačných protilátok proti infekčným agensom. Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje protilátky IgG vyskytujúce sa v bežnej populácii. Obvykle sa pripravuje zo zmiešanej ľudskej plazmy nie z menej ako 1 000 darovaní. Rozdelenie podtried IgG je presne úmerné rozdeleniu u natívnej ľudskej plazmy. Primerané dávky normálneho ľudského imunoglobulínu môžu obnoviť neobvykle nízke hladiny IgG na obvyklý rozsah. Mechanizmus účinku v iných indikáciách ako substitučná liečba nie je úplne objasnený, ale zahŕňa imunomodulačné účinky.

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza je rozpustná rekombinantná forma ľudskej hyaluronidázy, ktorá zvyšuje permeabilitu subkutánneho tkaniva dočasnou depolymerizáciou hyalurónanu. Hyalurónan je polysacharid vyskytujúci sa v medzibunkovej látke spojovacieho tkaniva. Je depolymerizovaný enzýmom hyaluronidázou vyskytujúcou sa v prírode. Na rozdiel od stabilných štruktúrnych zložiek intersticiálnej látky má hyalurónan veľmi rýchly metabolický obrat s polčasom približne 0,5 dňa.

rHuPH20 lieku HyQvia účinkuje lokálne. Účinky hyaluronidázy sú reverzibilné a permeabilita subkutánneho tkaniva sa obnoví do 24 až 48 hodín.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *PID*

Účinnosť a bezpečnosť lieku HyQvia boli hodnotené v štúdiu 3. fázy (160603) u 83 pacientov s PID. Pacienti boli liečení liekom buď v 3-týždenných alebo 4-týždenných liečebných intervaloch celkovo 12 mesiacov (po krátkej titračnej dobe). Dávka lieku bola založená na predošlej liečbe intravenóznym 10 % IG (320 až 1 000 mg/kg telesnej hmotnosti/4 týždne) a bola individuálne upravená, čo zaisťovalo dostatočné hladiny IgG počas celej štúdie.

Výsledky tejto štúdie ukázali ročnú mieru potvrdených, akútnych, závažných bakteriálnych infekcií počas liečby liekom HyQvia rovnú 0,025 (horná hranica jednostranného 99 % intervalu spoľahlivosti 0,046). Celková miera infekcií bola nižšia počas podávania lieku HyQvia než počas 3 mesiacov intravenózneho podávania 10 % IG: bodový odhad miery všetkých infekcií prepočítaných na rok bol 2,97 (95 % CI: 2,51 až 3,47) pre liek HyQvia a 4,51 (95 % CI: 3,50 až 5,69) pre intravenózne infúzie 10 % IG.

Takmer všetci účastníci boli schopní dospieť k rovnakému dávkovému intervalu pri lieku HyQvia, ako mali pri intravenóznom podávaní. Sedemdesiatosem (78) z 83 (94 %) účastníkov dosiahlo rovnaké 3-týždenné alebo 4-týždenné dávkovanie, zatiaľ čo jeden znížil dávkovanie zo 4 na 3 týždne, jeden zo 4 na 2 týždne a jeden z 3 na 2 týždne (2 účastníci odstúpili počas titračnej doby).

Medián počtu miest podania infúzie na mesiac pre liek HyQvia bol 1,09, čo bolo o niečo nižšie než medián počtu miest podania infúzie intravenózneho 10 % IG použitý v tejto štúdiu (1,34) a značne nižší než medián počtu miest podania infúzie v štúdiu subkutánneho podávania 10 % IG (21,43).

Šesťdesiatšesť (66) pacientov, ktorí dokončili pivotnú štúdiu 3. fázy, sa zúčastnilo predĺženej štúdie (160902) na hodnotenie dlhodobej bezpečnosti, tolerovateľnosti a účinnosti lieku HyQvia v liečbe PID. Celková kombinovaná expozícia pacientov s PID v oboch štúdiách bola 187,69 pacientorokov; najdlhšia expozícia bola 3,8 roka u dospelých a 3,3 roka u pediatrických pacientov.

#### Štúdia 161302 (EU):

Táto neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii hodnotiaca dlhodobú bezpečnosť lieku HyQvia u účastníkov liečených liekom HyQvia bola realizovaná približne 6 rokov. Do štúdie bolo zaradených celkovo 111 dospelých účastníkov. Stredný vek populácie štúdie bol 46,2 rokov (smerodajná odchýlka [SD] = 14,69) a 14,2 % (n = 15) účastníkov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Viac ako polovica účastníkov boli ženy (n = 60, 56,6 %), z ktorých 56,7 % boli ženy vo fertilnom veku. Táto štúdia potvrdzuje známy bezpečnostný profil lieku HyQvia.

#### Štúdia 161406 (US):

Táto neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii hodnotiaca dlhodobú bezpečnosť lieku HyQvia bola realizovaná približne 6 rokov. Do štúdie bolo zaradených celkovo 253 dospelých účastníkov s PID. Medián veku bol 57,0 rokov, 30,4 % (n = 77) bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 79,1 % (n = 200) boli ženy, z ktorých 22,5 % (n = 45) boli ženy vo fertilnom veku. Táto štúdia potvrdzuje známy bezpečnostný profil lieku HyQvia.

#### *CIDP*

#### Štúdia 161403 (ADVANCE-1):

V multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu 3. fázy podstúpilo 132 dospelých účastníkov s CIDP hodnotenie účinnosti, bezpečnosti a tolerovateľnosti lieku HyQvia ako udržiavacej



liečby na prevenciu relapsu, ktorý umožňuje samopodávanie infúzie s celou liečebnou dávkou každé 2 až 4 týždne. Do tejto štúdie boli zahrnutí účastníci vo veku  $\geq 18$  rokov (muži alebo ženy) v čase skríningu, ktorí mali zdokumentovanú diagnózu stanovenej alebo pravdepodobnej CIDP podľa kritérií Európskej federácie neurologických spoločností/Spoločnosti pre periférne nervy (*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*, EFNS/PNS) 2010. Všetci vhodní účastníci odpovedali na liečbu IgG v minulosti (čiastočné alebo úplné ustúpenie neurologických príznakov a deficitov) a boli na stabilnej dávke liečby IVIg v rozsahu dávok ekvivalentnom kumulatívnej mesačnej dávke 0,4 až 2,4 g/kg telesnej hmotnosti s podávaním intravenózne po dobu aspoň 12 týždňov pred skríninom. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel účastníkov, u ktorých sa objavil relaps definovaný ako zvýšenie počiatočného skóre pred SC liečbou o  $\geq 1$  bod v 2 po sebe nasledujúcich prispôbovaných skóre postihnutia príčinou zápalovej neuropatie a liečby (INCAT) získaných menej ako sedem dní od seba.

Analýza primárneho koncového ukazovateľa využívajúca vhodné *post-hoc* stratégie na zvládnutie pridružených udalostí a chýbajúce výsledné hodnoty pomocou viacnásobnej imputácie odhalili frekvenciu relapsov na úrovni 15,5 % (95 % CI: 8,36; 26,84) v skupine lieku HyQvia a na úrovni 31,7 % (95 % CI: 21,96; 43,39) v skupine placebo. Liečebný rozdiel bol -16,2 (95 % CI: -29,92; -1,27) v prospech lieku HyQvia v porovnaní s placebom

#### Štúdia 161505 (ADVANCE-3):

Štúdia 161505 bola dlhodobou multicentrickou štúdiou fázy 3b subkutánnej liečby liekom HyQvia u dospelých osôb s CIDP, ktoré dostávali predchádzajúcu liečbu liekom HyQvia (alebo placebo) v štúdiu 161403. Primárnym cieľom štúdie bolo zhromaždiť dlhodobé údaje o bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti (len ako prieskumné opatrenia) lieku HyQvia v populácii účastníkov. Do tejto štúdie mohli byť zaradení účastníci, ktorí ukončili štúdiu 161403 Epoch 1 bez zhoršenia CIDP. Celkovo bolo zaradených a liečených 85 účastníkov, ktorí ukončili štúdiu 161403 a splnili výberové kritériá pre štúdiu 161505. Priemerná dĺžka expozície liekom HyQvia bola 31,1 mesiaca (rozsah: 0 až 77,3). Celkový čas expozície bol 219,9 pacientorokov. Výsledky bezpečnosti potvrdili známy bezpečnostný profil lieku HyQvia a neodhalili žiadne nové udalosti súvisiace s bezpečnosťou. Počas štúdie došlo k relapsu CIDP celkovo u 10 účastníkov zo 77 hodnotiacich subjektov. Šesťmesačná a ročná miera relapsu bola 0,023, resp. 0,045.

#### Pediatrická populácia

##### *PID*

Liek HyQvia bol hodnotený v pivotných štúdiách u 24 pediatrických pacientov, vrátane 13 pacientov medzi 4 a < 12 rokmi a 11 medzi 12 a < 18 rokmi, ktorí boli liečení až 3,3 roka so skúsenosťami týkajúcimi sa celkovej bezpečnosti zodpovedajúcimi 48,66 pacientoma (pozri časť Klinická účinnosť a bezpečnosť). Medzi pediatrickými pacientmi a dospelými neboli pozorované žiadne značné rozdiely farmakodynamických účinkov alebo účinnosti a bezpečnosti lieku HyQvia. Pozri časti 4.2 a 4.8.

Liek sa hodnotil u 42 pediatrických účastníkov (vek 2 až < 18 rokov) v nekontrolovanej, multicentrickej štúdiu 4. fázy u pediatrických účastníkov, ktorí predtým dostávali liečbu imunoglobulínmi. U pediatrických účastníkov s PID sa neobjavili žiadne nové bezpečnostné obavy.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom HyQvia v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe PID ako model pre substitučnú terapiu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

##### *CIDP*

Liek HyQvia nebol posudzovaný v klinických skúšaníach u detí alebo dospievajúcich pacientov (0 až 18 rokov) s CIDP.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podaní lieku HyQvia v prípade pacientov s PID boli maximálne sérové hladiny IgG dosiahnuté v obehú pacienta približne po 3 až 5 dňoch.

IgG a komplexy IgG sa rozkladajú v bunkách retikuloendotelového systému.

### PID

Farmakokinetika (PK) lieku HyQvia bola hodnotená v klinických skúšaniach (160601, 160602 a 160603) u pacientov s PID vo veku 12 rokov a starších. Údaje z klinických štúdií v prípade PID ukazujú, že sérové najnižšie hladiny IgG sa môžu udržiavať schémami dávkovania od 320 do 1 000 mg/kg telesnej hmotnosti/4 týždne podávaných v intervaloch 3 alebo 4 týždne.

Farmakokinetické výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie, v porovnaní s údajmi pre intravenózne podávanie 10 % IG získanými v rovnakej štúdii.

**Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre lieku HyQvia v porovnaní s intravenóznym podávaním 10 % IG**

| Parameter                                  | HyQvia<br>Medián (95 % CI)<br>N=60 | IVIG 10 %<br>Medián (95 % CI)<br>N=68 |
|--------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| C <sub>max</sub> [g/l]                     | 15,5 (14,5; 17,1)                  | 21,9 (20,7; 23,9)                     |
| C <sub>min</sub> [g/l]                     | 10,4 (9,4 až 11,2)                 | 10,1 (9,5 až 10,9)                    |
| AUC na týždeň [g*dni/l]                    | 90,52 (83,8 až 98,4)               | 93,9 (89,1 až 102,1)                  |
| T <sub>max</sub> [dni]                     | 5,0 (3,3 až 5,1)                   | 0,1 (0,1 až 0,1)                      |
| Zdanlivý klírens alebo klírens [ml/kg/deň] | 1,6 (1,4 až 1,79)                  | 1,4 (1,2 až 1,4)                      |
| Konečný polčas [dni]                       | 45,3 (41,0 až 60,2)                | 35,7 (32,4 až 40,4)                   |

### CIDP

Úplný farmakokinetický profil lieku HyQvia nebol hodnotený v klinickej štúdii (161403) u pacientov s CIDP vo veku 18 rokov a starších. Počas celej štúdie boli hodnotené iba maximálne hladiny celkových IgG protilátok v sére. Celkovo boli počas obdobia liečby liekom HyQvia maximálne hladiny celkových IgG protilátok v sére stabilné. U účastníkov s relapsom a prechodom na IVIg (n = 6) sa maximálne hladiny celkových IgG protilátok v sére tiež javili stabilné počas obdobia liečby liekom HyQvia alebo IVIg.

Medián sérových najnižších hladín celkového IgG bol v prípade CIDP približne o 40 % väčší ako v prípade PID.

### Pediatrická populácia

#### *PID*

V klinickej štúdii lieku HyQvia neboli medzi dospelými a pediatrickými pacientmi pozorované žiadne rozdiely plazmatických najnižších hladín IgG.

#### *CIDP*

Liek HyQvia nebol posudzovaný v klinických štúdiách u detí alebo dospievajúcich pacientov (0 až 18 rokov) s CIDP.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú normálnou zložkou ľudského tela.

Bezpečnosť 10 % IG sa preukazovala v niekoľkých neklinických štúdiách. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie vplyvu toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a toxicity na reprodukciu zvierat sú nerealizovateľné vzhľadom na indukciu vývoja protilátok a interferenciu protilátok proti heterológny proteínom.

Dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho alebo mutagénneho potenciálu rHuPH20 neboli vykonané. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu myši, králikov a makakov jávskych vystavených protilátkam, ktoré sa viažu na rHuPH20 a špecifickú druhovú hyaluronidázu. Reverzibilná infertilita sa pozorovala u samcov a samíc morčiat imunizovaných s cieľom produkcie protilátok proti hyaluronidáze. Protilátky proti hyaluronidáze však neovplyvňujú reprodukciu po imunizácii u myši, králikov, oviec alebo makakov jávskych. Účinky protilátok, ktoré sa viažu na rHuPH20, na ľudskú fertilitu nie sú známe.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Normálny ľudský imunoglobulín (10 % IG), injekčná liekovka

Glycín

Voda na injekcie

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), injekčná liekovka

Chlorid sodný

Hydrogénfosforečnan sodný

Ľudský albumín

Dvojsodná soľ kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA)

Chlorid vápenatý

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Liek je možné uchovávať pri teplotách nad +8 °C a pod +25 °C po dobu 3 mesiacov. Liek neuchovávať v chladničke po tom, ako bol uchovávaný pri izbovej teplote. Po 3 mesiacoch alebo po dosiahnutí dátumu expirácie liek zlikvidujte, podľa toho, čo nastane skôr.

Dátum vybratia z chladničky je potrebné zaznamenať na vonkajšom obale.

Neuchovávajújte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajújte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Normálny ľudský imunoglobulín (10 % IG), injekčná liekovka

25, 50, 100, 200 alebo 300 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma).

### Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), injekčná liekovka

1,25, 2,5, 5, 10 alebo 15 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová guma).

Veľkosť balenia:

Jedna injekčná liekovka 10 % IG a jedna injekčná liekovka rHuPH20 v jednotkovom balení s dvoma liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Liek sa musí pred použitím ohriať na izbovú teplotu. Na zohrievanie nepoužívajte ohrievacie zariadenia vrátane mikrovlnných rúr.

10 % IG je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý roztok. rHuPH20 je číry, bezfarebný roztok.

Tento liek sa skladá z 2 injekčných liekoviek. Obe injekčné liekovky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny, sa nesmú používať.

Nepretrepávajújte.

Pred podávaním zložky lieku HyQvia nemiešajte.

Na odobratie rHuPH20 z injekčných liekoviek nepoužívajte vetrané prístupové pomôcky.

Pri príprave a podávaní lieku HyQvia používajte aseptickú techniku. V prípadoch, že na získanie potrebnej dávky infúzie je treba viac ako jedna injekčná liekovka lieku 10 % IG alebo rHuPH20, 10 % IG a/alebo rHuPH20 sa musia pripraviť oddelene vo vhodných nádobách na roztok ešte pred podávaním. Čiastočne použité liekovky sa musia zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A - 1221 Viedeň, Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. máj 2013  
Dátum predĺženia registrácie: 8. január 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA  
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)  
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA  
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku na trh (kde sa to vzťahuje) alebo použitím lieku HyQvia v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a ďalších aspektov programu s národnou kompetentnou autoritou.

Cieľom edukačných materiálov je zaistiť vhodný postup podávania lieku HyQvia a jeho pomocných látok aby sa minimalizovalo riziko chyby pri podávaní lieku u pacientov, ktorí liek dostávajú v domácom prostredí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaistiť, aby v každom členskom štáte, kde je liek HyQvia uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých sa očakáva používanie lieku HyQvia, mali prístup/boli im poskytnuté nasledujúce edukačné materiály:

- **edukačné materiály pre lekára,**
- **informačný balíček pre pacienta.**

**Edukačné materiály pre lekára:**

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručka pre zdravotníckych pracovníkov.

**Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:**

- informácie o lieku HyQvia vrátane schválenej indikácie podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- podrobný opis postupov podávania infúzie lieku HyQvia pomocou injekčnej pumpy s ovládačom a peristaltickej infúznej pumpy s radami uvedenými v bodoch, ktoré je potrebné pacientovi zdôrazniť pri každom kroku postupu:
  - správna príprava a podanie lieku HyQvia (t. j. infúzia injekčnej liekovky s rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou (HY) pred injekčnou liekovkou s 10 % normálnym ľudským imunoglobulínom (IG)),
  - dodržiavanie aseptickéj techniky,
  - identifikácia včasných prejavov a príznakov potenciálnych nežiaducich udalostí (napr. lokálne reakcie v mieste infúzie, hypersenzitívne reakcie alergického typu) a opatrenia, ktoré sa majú vykonať v prípade, že sa objavia reakcie vrátane toho, kedy kontaktovať zdravotníckeho pracovníka,
- pacienti a/alebo ich opatrovatelia budú požiadaní, aby ukázali školiacemu zdravotníckemu pracovníkovi, že dokážu úspešne podať liek HyQvia. Správne techniky sa majú kontrolovať v pravidelných intervaloch,
- dôležitosť hlásenia nežiaducich reakcií, ako napríklad reakcie súvisiace s infúziou a hypersenzitívne reakcie alergického typu.

**Informačný balíček pre pacienta:**

- písomná informácia pre používateľa,
- príručka pre pacienta/opatrovateľa,
- denník pacienta.

- **Príručka pre pacienta/opatrovateľa:**

- podrobný opis správnej techniky prípravy a podávania infúzie lieku HyQvia krok za krokom,



- podrobný opis samopodávania infúzie lieku HyQvia pomocou injekčnej pumpy s ovládačom a peristaltickej infúznej pumpy,
  - opis možných rizík spojených s používaním lieku HyQvia, konkrétne: lokálne reakcie v mieste infúzie a hypersenzitívne reakcie alergického typu (prejavy a príznaky),
  - odporúčania týkajúce sa manažmentu možných nežiaducich udalostí spojených s liečbou liekom HyQvia a informácia, kedy kontaktovať zdravotníckeho pracovníka,
  - dôležitosť hlásenia nežiaducich účinkov spolu s pokynmi, ako ich hlásiť,
  - funkcie webovej stránky umožňujú, aby klikateľné animácie navádzali pacientov postupom podávania.
- **Denník pacienta:**
    - poskytne sa infúzny denník na dokumentovanie času, dátumu, dávky, miesta podania infúzie a akýchkoľvek reakcií, ktoré sa u pacienta objavia,
    - infúzny denník bude taktiež obsahovať opis opatrení na minimalizáciu potenciálnych nežiaducich účinkov spojených s použitím lieku HyQvia,
    - infúzny denník pomôže zjednodušiť pravidelné monitorovanie zdravotného stavu pacienta a uľahčiť diskusie so zdravotníckym pracovníkom.

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G A 30 G)

### 1. NÁZOV LIEKU

HyQvia 100 mg/ml infúzny roztok na subkutánne použitie  
normálny ľudský imunoglobulín

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Normálny ľudský imunoglobulín, injekčná liekovka 100 mg/ml, najmenej 98 % je IgG.  
Maximálny obsah imunoglobulínu A (IgA): 140 mikrogramov/ml.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Normálny ľudský imunoglobulín, injekčná liekovka: glycín, voda na injekcie.

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza, injekčná liekovka: ľudská hyaluronidáza. Chlorid sodný, fosforečnan sodný, ľudský albumín, dvojsodná soľ EDTA, chlorid vápenatý, voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok na subkutánne použitie

1 injekčná liekovka normálny ľudský imunoglobulín

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 injekčná liekovka rekombinantná ľudská hyaluronidáza

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nepretrepávajújte.  
Pred podávaním 2 injekčné liekovky nemiešajte.  
Najprv podávajúte rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Liek je možné uchovávať pri teplotách nad +8 °C a pod +25 °C po dobu 3 mesiacov. Liek neuchovávať v chladničke po tom, ako bol uchovávaný pri izbovej teplote. Po 3 mesiacoch alebo po dosiahnutí dátumu expirácie liek zlikvidujte, podľa toho, čo nastane skôr.

Dátum vybratia z chladničky je potrebné zaznamenať na vonkajšom obale.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Viedeň, Rakúsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

HyQvia 100 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE****ŠTÍTOK LIEKOVKY NORMÁLNY ĽUDSKÝ IMUNOGLOBULÍN (5 G, 10 G, 20 G A 30 G)****1. NÁZOV LIEKU**

HyQvia 100 mg/ml infúzia na subkutánne použitie  
normálny ľudský imunoglobulín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

imunoglobulín, 100 mg/ml, najmenej 98 % je IgG  
Maximálny obsah imunoglobulínu A (IgA): 140 mikrogramov/ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Glycín, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzia na subkutánne použitie

1 injekčná liekovka

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na subkutánne použitie.

Podávajúť infúziou ako 2.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ****7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viedeň, Rakúsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



|                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>ŠTÍTOK LIEKOVKY NORMÁLNY ĽUDSKÝ IMUNOGLOBULÍN (2,5 G)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA</b> |
|-------------------------------------------------|

HyQvia 100 mg/ml infúzia na subkutánne použitie  
normálny ľudský imunoglobulín  
Len SC použitie.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

Podávajú sa infúziou ako 2.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

2,5 g/25 ml

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK LIEKOVKY ĽUDSKÁ REKOMBINANTNÁ HYALURONIDÁZA  
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Infúzia na subkutánne použitie pre liek HyQvia  
hyaluronidáza  
Len na subkutánne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Podávajú sa infúziou ako 1.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2,5 ml  
5 ml  
10 ml  
15 ml

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK LIEKOVKY ĽUDSKÁ REKOMBINANTNÁ HYALURONIDÁZA (1,25 ML)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Infúzia na subkutánne použitie pre liek HyQvia  
hyaluronidáza  
Len SC použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Podávajúť infúziou ako 1.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1,25 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **HyQvia 100 mg/ml infúzny roztok na subkutánne použitie normálny ľudský imunoglobulín**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je HyQvia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek HyQvia
3. Ako užívať liek HyQvia
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek HyQvia
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je HyQvia a na čo sa používa**

##### **Čo je HyQvia**

HyQvia obsahuje 2 roztoky na podkožnú (subkutánnu alebo SC infúziu) infúziu (odkvapkávanie). Dodáva sa ako balenie obsahujúce:

- jednu injekčnú liekovku 10 % normálneho ľudského imunoglobulínu (liečivo)
- jednu injekčnú liekovku rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (látka, ktorá pomáha, aby sa 10 % normálny ľudský imunoglobulín dostal do krvi pacienta).

10 % normálny ľudský imunoglobulín patrí do skupiny liekov zvaných „normálne ľudské imunoglobulíny“. Imunoglobulíny sú tiež známe ako protilátky a vyskytujú sa v krvi zdravých ľudí. Protilátky sú časťou imunitného systému (prirodzenej obrany tela) a pomáhajú ľudskému telu bojovať s infekciami.

##### **Ako HyQvia pôsobí**

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza je bielkovina, ktorá uľahčuje infúziu (odkvapkávanie) imunoglobulínov pod kožu a prienik do krvného systému.

Injekčná liekovka imunoglobulínu bola pripravená z krvi zdravých ľudí. Imunoglobulíny sú vytvárané imunitným systémom ľudského tela. Pomáhajú telu bojovať s infekciami spôsobenými baktériami a vírusmi alebo udržiavať rovnováhu vášho imunitného systému (nazýva sa to imunomodulácia). Liek pôsobí presne tým istým spôsobom ako imunoglobulíny, ktoré sa prirodzene vyskytujú v krvi.

## Na čo sa HyQvia používa

### Substitučná liečba u dospelých a detí (0 až 18 rokov)

HyQvia sa používa u pacientov so slabým imunitným systémom, ktorí nemajú dostatočné protilátky v krvi a často dostávajú infekcie, vrátane nasledujúcich skupín:

- pacienti s vrodeným nedostatkom tvorby protilátok alebo pacienti, ktorí dokážu len čiastočne tvoriť protilátky (primárna imunitná nedostatočnosť),
- pacienti, u ktorých sa vyskytujú závažné alebo opakujúce sa infekcie spôsobené oslabeným imunitným systémom, v dôsledku iných ochorení alebo typov liečby (sekundárna imunitná nedostatočnosť).

Pravidelné a dostatočné dávky lieku HyQvia môžu zvýšiť príliš nízke hladiny imunoglobulínu v krvi na normálne hladiny (substitučná liečba).

### Imunomodulačná liečba u dospelých, detí a dospievajúcich (0 až 18 rokov)

HyQvia sa používa u dospelých, detských a dospievajúcich (0 až 18 rokov) pacientov s chronickou zápalovou demyelinizačnou polyradikuloneuropatiou (CIDP), formou autoimunitného ochorenia. CIDP je charakterizovaná chronickým zápalom periférnych nervov, ktorý spôsobuje slabosť svalov a/alebo necitlivosť hlavne v nohách a rukách. Predpokladá sa, že vlastný obranný systém tela napáda periférne nervy a spôsobuje poškodenie nervov a zápal. Imunoglobulíny prítomné v lieku HyQvia majú pomáhať chrániť nervy pred poškodením imunitným systémom.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek HyQvia

### Liek HyQvia si nevypichujte ani si nepodávajte infúziu

- ak ste alergický na imunoglobulíny, hyaluronidázu, rekombinantnú hyaluronidázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6, „Obsah balenia a ďalšie informácie“);
- ak máte v krvi protilátky proti imunoglobulínu A (IgA). Môže sa to stať, ak máte nedostatok IgA. Keďže HyQvia obsahuje stopové množstvo IgA, mohli by ste mať alergickú reakciu.
- do krvnej cievy (intravenózne) alebo do svalu (intramuskulárne).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek HyQvia, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- ▶ Ešte pred začiatkom liečby informujte svojho lekára alebo zdravotný personál, ak sa vás týka niektorá z nižšie uvedených okolností:
- Na imunoglobulíny môžete byť vy alebo vaše dieťa alergický bez toho, aby ste o tom vedeli. Alergické reakcie, ako je náhly pokles krvného tlaku alebo anafylaktický šok (prudký pokles krvného tlaku s ďalšími príznakmi, ako opuch krku, ťažkosti s dýchaním a kožná vyrážka), sú zriedkavé, ale príležitostne sa môžu vyskytnúť aj vtedy, ak ste predtým nemali problémy s podobnými liekmi. Máte vyššie riziko alergických reakcií, ak máte nedostatok IgA s protilátkami anti-IgA. K znakom alebo príznakom týchto zriedkavých alergických reakcií patria:
  - pocit závratu, točenia hlavy alebo pocit na mdloby,
  - kožná vyrážka a svrbenie, opuch úst alebo krku, ťažké dýchanie, sípanie,
  - neobvyklá tepová frekvencia, bolesť na hrudníku, modré pery alebo prsty na rukách či nohách,
  - rozmazané videnie.

- ▶ Ak si počas infúzie všimnete akýkoľvek z týchto príznakov, povedzte to hneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Oni rozhodnú, či sa rýchlosť infúzie má spomaliť alebo infúzia úplne zastaviť.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám pomaly podajú infúziu rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (HY) a následne imunoglobulín (IG) a starostlivo vás budú sledovať počas 1. infúzie, aby bolo možné okamžite odhaliť a liečiť akúkoľvek alergickú reakciu.

- Váš lekár bude zvlášť opatrný v prípade, ak máte nadváhu, ste starší, máte cukrovku, ste dlhodobo pripútaný na lôžko, máte vysoký krvný tlak, máte nízky objem krvi (hypovolémia), máte problémy s krvnými cievami (cievne ochorenia), máte vyššie riziko zrážanlivosti krvi (trombofília alebo trombotické epizódy), alebo máte ochorenie/stav, ktorý spôsobuje zahusťenie krvi (hyperviskózna krv). Za týchto okolností môžu imunoglobulíny zvýšiť riziko srdcového infarktu, mŕtvice, výskyt krvných zrazenín v pľúcach (pľúcna embólia) alebo upchatie cievy v nohe, i keď veľmi zriedkavo.
  - ▶ Ak si všimnete akýkoľvek z týchto prejavov a príznakov, vrátane dýchavičnosti, bolesti, opuch končatiny a bolesti na hrudníku počas podávania infúzie, povedzte to hneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Oni rozhodnú, či sa rýchlosť infúzie má spomaliť alebo infúziu úplne zastaviť.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú počas infúzie starostlivo sledovať tak, aby bolo možné okamžite odhaliť a liečiť akékoľvek tromboembolické príhody.

- Ak máte krvnú skupinu A, B alebo AB a máte základný zápalový stav, budete používať tento liek vo vysokých dávkach 1 deň alebo 2 dni. Za týchto okolností sa bežne uvádza, že imunoglobulíny môžu zvýšiť riziko rozpadu červených krviniek (hemolýza).
- V súvislosti s liečbou imunoglobulínmi bol hlásený výskyt zápalu membrán obklopujúcich mozog a miechu (syndróm aseptickkej meningitídy).
  - ▶ Ak si všimnete akýkoľvek z týchto príznakov, vrátane silnej bolesti hlavy, stuhnutosti šije, horúčky, svetloplachosti, nevoľnosti alebo vracania po infúzii, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Váš lekár rozhodne, či sú potrebné ďalšie vyšetrenia a či máte pokračovať v používaní lieku HyQvia.

### Rýchlosť infúzie

Je veľmi dôležité, aby ste infúziu lieku podávali správnou rýchlosťou. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám poradia, akú rýchlosť infúzie máte použiť, keď si budete infúziu lieku HyQvia podávať doma (pozri časť 3, „**Ako používať liek HyQvia**“).

### Sledovanie počas infúzie

Určité vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť častejšie, ak:

- dostávate liek HyQvia po prvý raz;
- dostávali ste iný imunoglobulín a teraz vám zmenili liečbu na liek HyQvia;
- od poslednej infúzie lieku HyQvia prešiel dlhý interval (napr. viac než 2 alebo 3 infúzne intervaly).
  - ▶ V takých prípadoch vás budú starostlivo sledovať počas prvej infúzie a jednu hodinu po ukončení infúzie.

Vo všetkých ostatných prípadoch vás pri prvých pár infúziách budú sledovať počas infúzie a najmenej 20 minút potom, ako dostanete infúziu lieku HyQvia.

### Domáca liečba

Predtým, ako začnete s domácou liečbou, mali by ste určiť nejakú osobu ako opatrovateľa. Vy a opatrovateľ budete zaškolení v tom, ako zistiť skoré znaky vedľajších účinkov, najmä alergických reakcií. Táto osoba, ktorá bude na vás dohliadať, by vám mala pomôcť sledovať možné

vedľajšie účinky. Počas infúzie musíte sledovať prvé znaky vedľajších účinkov (viac podrobností, pozri časť 4, „**Možné vedľajšie účinky**“).

- ▶ Ak zaznamenáte akékoľvek vedľajšie účinky, vy alebo osoba, ktorá bude na vás dohliadať, musíte infúziu hneď ukončiť a zavolať lekára.
- ▶ Ak zaznamenáte vážny vedľajší účinok, vy alebo osoba, ktorá bude na vás dohliadať, musíte zavolať pohotovostnú zdravotnícku službu.

### Šírenie lokalizovaných infekcií

Infúziu lieku HyQvia si nepodávajte do infikovanej ani červenej opuchnutej plochy na koži (ani v jej blízkosti), lebo si môžete spôsobiť rozšírenie tejto infekcie.

V klinických štúdiách neboli na koži pozorované žiadne dlhodobé (chronické) zmeny. Svojmu lekárovi treba hlásiť každý dlhodobý zápal, hrčky (uzlíky) alebo zápal, ktoré sa vyskytujú v mieste podania infúzie a trvajú dlhšie ako pár dní.

### Účinky na krvné testy

HyQvia obsahuje mnoho rôznych protilátok a niektoré z nich môžu mať vplyv na krvné testy (sérologické testy).

- ▶ Pred každým krvným testom povedzte svojmu lekárovi o tom, že dostávate liečbu liekom HyQvia.

### Informácie o zdrojovom materiáli lieku HyQvia

10 % normálny ľudský imunoglobulín lieku HyQvia a albumín ľudského séra (zložka rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy) sú vyrobené z ľudskej plazmy (tekutá časť krvi). Ak sa lieky vyrábajú z ľudskej krvi alebo plazmy, zavádzajú sa určité opatrenia, aby zabránili prechodu infekcií na pacientov. Patria sem:

- starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zaistilo vyradenie osôb s rizikom prenosu infekcií, a
- testovanie každej darovanej a zmiešanej plazmy, či nemajú znaky vírusov/infekcií.

Výrobcovia týchto liekov robia počas spracovania krvi alebo plazmy tiež kroky, ktoré dokážu vírusy zneškodniť alebo odstrániť. Napriek týmto opatreniam sa možnosť prenosu infekcie pri použití liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť. Vztahuje sa to aj na neznáme alebo objavované vírusy alebo iné typy infekcií.

Opatrenia prijaté pre výrobu lieku HyQvia sa považujú za účinné na obalené vírusy, napr. vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B a vírus hepatitídy C a aj na neobalené vírusy: vírus hepatitídy A a parvovírus B19.

Imunoglobulíny neboli spájané s infekciami hepatitídy A alebo parvovírusom B19 možno preto, že protilátky proti týmto infekciám, obsiahnuté v lieku HyQvia, sú ochranné.

- ▶ Dôrazne vám odporúčame, aby ste si pri každom použití lieku HyQvia zapísali do denníka svojej liečby nasledujúce údaje:
  - názov lieku,
  - dátum podania,
  - číslo šarže lieku, a
  - vpichnutý objem, rýchlosť infúzie, počet a umiestnenie miest podania infúzie.



## **Deti a dospelávajúci**

### *Substitučná liečba*

Rovnaké použitie, dávka a frekvencia infúzie ako u dospelých sa vzťahuje aj na deti a dospelávajúcích (vo veku 0 až 18 rokov).

### *Imunomodulačná liečba u pacientov s CIDP*

Bezpečnosť a účinnosť lieku HyQvia u detí a dospelávajúcích (0 až 18 rokov) s CIDP neboli stanovené.

## **Iné lieky a HyQvia**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

### Očkovania

HyQvia môže znižovať účinok niektorých vírusových očkovacích látok (vakcín) napr. proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam (vakcíny so živými vírusmi). Z tohto dôvodu po infúzii lieku HyQvia možno budete musieť čakať až 3 mesiace, kým dostanete určité vakcíny. Na vakcínu proti ovčím kiahňam budete možno musieť čakať až 1 rok po infúziách lieku HyQvia.

- Povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorí vás očkujú, o svojej liečbe liekom HyQvia.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Údaje o účinkoch dlhodobého používania rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy na tehotenstvo, dojčenie a plodnosť sú obmedzené. Tehotné a dojčiace ženy majú liek HyQvia používať len po konzultácii s lekárom.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Pacienti môžu počas liečby liekom HyQvia zaznamenať vedľajšie účinky, ako sú závrat alebo nevoľnosť, ktoré by mohli ovplyvniť ich schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa alebo obsluhovať stroje. Ak sa vyskytnú tieto reakcie, je potrebné, aby ste vy alebo vaše dieťa počkali až do ich vymiznutia, než začnete vykonávať tieto aktivity. Poradte sa so svojím lekárom o prípadných vedľajších účinkoch, ktoré môžete vy alebo vaše dieťa zaznamenať.

## **HyQvia obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 5,0 až 60,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej liekovke rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy HyQvia. To sa rovná 0,25 až 3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Zložka 10 % IG je v podstate bez sodíka.

## **3. Ako užívať liek HyQvia**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

### **HyQvia sa musí podávať infúziou pod kožu (subkutánne alebo SC podanie).**

Liečbu liekom HyQvia začne váš lekár alebo zdravotná sestra, no lekár vám môže povoliť používať liek doma potom, ako dostanete prvých pár infúzií pod zdravotníckym dohľadom a vy (a/alebo opatrovatel') ste boli dostatočne zaškolení. Vy a váš lekár sa rozhodnete, či môžete používať liek HyQvia doma. S domácou liečbou liekom HyQvia nezačínajte, kým nedostanete úplné pokyny.

## Dávkovanie

### *Substitučná liečba*

Lekár pre vás vypočíta správnu dávku na základe vašej hmotnosti, predošlých liekov (ak ste ich dostali) a vašej odpovede na liečbu. Odporúčaná počiatočná dávka je dávka, ktorá dodáva 400 až 800 mg liečiva na kg telesnej hmotnosti na mesiac. Na začiatku dostanete štvrtinu tejto dávky v týždenných intervaloch. Táto sa bude postupne zvyšovať až na 3 – 4 týždňové intervaly medzi infúziami. Lekár vám môže niekedy odporučiť, aby sa vyššie dávky rozdelili a podávali do 2 miest naraz. Lekár vám môže dávku upraviť aj podľa toho, ako budete na liečbu reagovať.

### *Imunomodulačná liečba*

Váš lekár pre vás vypočíta správnu dávku na základe predchádzajúcich liečob, ktoré ste mohli dostávať, a vašej odpovede na liečbu.

Liečba začína zvyčajne 1 až 2 týždne po vašej poslednej infúzii imunoglobulínov podanej subkutánne na základe vypočítanej týždennej ekvivalentnej dávky. Váš lekár môže upraviť dávku a frekvenciu podľa vašej odpovede na liečbu.

V prípade prekročenia maximálnej dennej dávky (> 120 g) alebo ak nedokážete tolerovať celý objem infúzie imunoglobulínov, môže sa dávka rozdeliť a podať počas niekoľkých dní s odstupom 48 až 72 hodín medzi dávkami, aby sa umožnila správna absorpcia, a príslušným spôsobom sa má rozdeliť aj podanie hyaluronidázy.

## Začiatok liečby

Vašu liečbu začne váš lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú prax v liečbe pacientov so slabou imunitou (imunodeficitom) a CIDP, ako aj v usmerňovaní pacientov pri domácej liečbe. Budú vás starostlivo sledovať počas celej infúzie a najmenej hodinu po ukončení infúzie, aby zistili, ako dobre liek znášate. Na začiatku váš lekár alebo zdravotná sestra použijú nízku rýchlosť infúzie a postupne ju budú zvyšovať počas prvej infúzie a nasledujúcich infúzií. Keď váš lekár alebo zdravotná sestra nájdú správnu dávku a rýchlosť infúzie pre vás, môžu vám dovoliť podávať si liečbu doma.

## Domáca liečba

Nepoužívajte liek HyQvia doma, kým nedostanete pokyny a školenie od zdravotníckeho pracovníka.

Dostanete pokyny o:

- infúzných technikách v aseptickom prostredí,
- použití infúznej pumpy alebo ovládača injekčnej striekačky (ak je potrebný),
- používání denníka liečby, a
- opatreniach, ktoré majú byť prijaté pri závažných vedľajších účinkoch.

Ak vám liečba má pomôcť, musíte dôsledne postupovať podľa pokynov lekára o dávke, rýchlosti infúzie a pláne infúzií lieku HyQvia.

Odporúčajú sa nasledujúce rýchlosti infúzie 10 % IG na miestopodania infúzie:

| Interval/Minúty      | Účastníci s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg   |                                                            | Účastníci s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac  |                                                            |
|----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                      | Prvé 2 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) | Následné 2 až 3 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) | Prvé 2 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) | Následné 2 až 3 infúzie (ml/hodina/miesto podania infúzie) |
| 10 minút             | 5                                                 | 10                                                         | 10                                                | 10                                                         |
| 10 minút             | 10                                                | 20                                                         | 30                                                | 30                                                         |
| 10 minút             | 20                                                | 40                                                         | 60                                                | 120                                                        |
| 10 minút             | 40                                                | 80                                                         | 120                                               | 240                                                        |
| Pripomenutie infúzie | 80                                                | 160                                                        | 240                                               | 300                                                        |

Rýchlosti infúzie uvedené vyššie sú pre jedno miesto podania infúzie. V prípade, že pacient vyžaduje 2 alebo 3 miesta podania infúzie, rýchlosti podávania infúzie možno príslušne upraviť (t. j. zdvojnásobiť alebo strojnásobiť na základe maximálnej rýchlosti infúzie danej pumpy).

#### **Ak máte presakovanie v mieste podania infúzie**

Opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, či by pre vás nebola vhodnejšia iná veľkosť ihly. Akékoľvek zmeny veľkosti ihly musia byť pod dohľadom ošetrojúceho lekára.

#### **Ak použijete viac lieku HyQvia, ako máte**

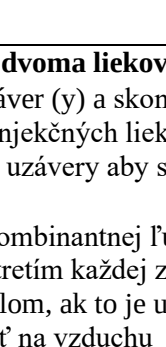
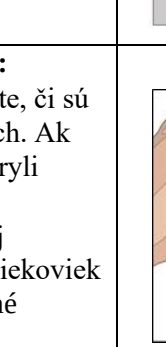
Ak si myslíte, že ste použili viac lieku HyQvia, ako máte, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.

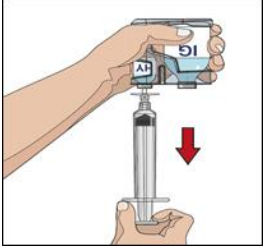
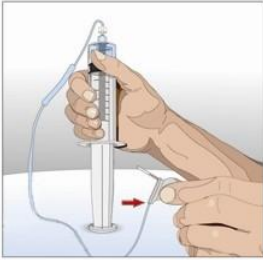
#### **Ak zabudnete použiť liek HyQvia**

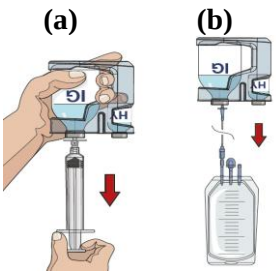
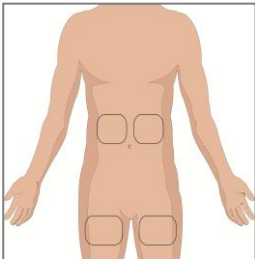
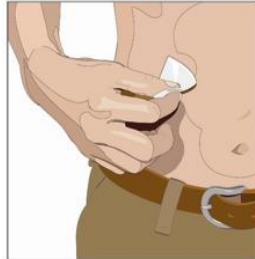
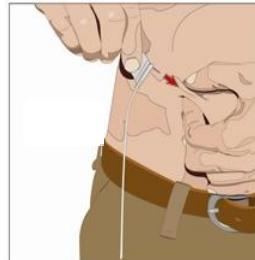
Nevpichujte si dvojnásobnú dávku lieku HyQvia, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si myslíte, že ste dávku vynechali, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.

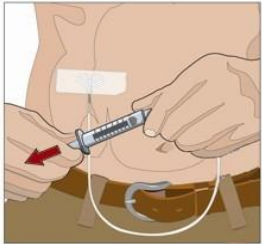
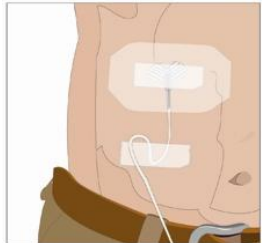
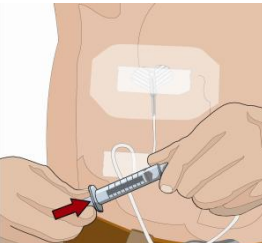
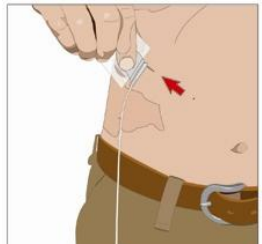
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

**Podrobné pokyny na použitie sú uvedené v nasledujúcej časti.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Vyberte liek HyQvia zo škatuľky:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nechajte, aby sa injekčné liekovky ohriali na izbovú teplotu. Môže to trvať až 60 minút. Na zohrievanie nepoužívajte ohrievacie zariadenia vrátane mikrovlnných rúr.</li><li>• <b>Liek HyQvia nezahrievajte ani nepretrepávajújte.</b></li><li>• <i>Pred použitím skontrolujte každú injekčnú liekovku lieku HyQvia:</i><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dátum expirácie:</b> Liek po dátume expirácie nepoužívajte.</li><li>• <b>Farba:</b><ul style="list-style-type: none"><li>o Rekombinantná ľudská hyaluronidáza má byť číra a bezfarebná.</li><li>o 10 % normálny ľudský imunoglobulín má byť číry a bezfarebný alebo slabozltý.</li><li>o Ak je niektorá tekutina zakalená alebo obsahuje častice, nepoužívajte ju.</li></ul></li><li>• <b>Uzáver:</b> Fialový ochranný uzáver na balení s dvoma liekovkami. Ak liek tento uzáver nemá, nepoužívajte ho.</li></ul></li></ul> |                                                                                       |
| <p><b>2. Pripravte si všetky pomôcky:</b></p> <p>Pripravte si <i>všetky</i> pomôcky na infúziu. Sú to tieto pomôcky: balenie lieku HyQvia s dvoma liekovkami, pomôcky na infúziu (súprava s podkožnou ihlou, nádobka na roztok (vak alebo striekačka), sterilný čistý obväz a páska, hadičky pumpy, pomôcky na prenos, striekačky, gáza a páska), nádoba na ostré predmety, pumpa a denník liečby a tiež ďalšie pomôcky podľa potreby.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
| <p><b>3. Pripravte si čistú pracovnú plochu.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| <p><b>4. Umyte si ruky:</b></p> <p>Dôkladne si umyte ruky. Podľa pokynov svojho lekára položte a otvorte všetky pripravené súčasti.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
| <p><b>5. Otvorte balenie(-a) lieku HyQvia s dvoma liekovkami:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Odstráňte fialový ochranný uzáver (y) a skontrolujte, či sú odstránené modré uzávěry na injekčných liekovkách. Ak nie, manuálne odstráňte modré uzávěry aby sa odkryli zátky liekoviek.</li><li>• Pripravte na prenos zložku rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy lieku HyQvia utretím každej zátky liekoviek tampónom napusteným alkoholom, ak to je uvedené v pokynoch, a nechajte uschnúť na vzduchu (najmenej 30 sekúnd).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>6. Pripravte si injekčnú liekovku rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (HY):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z balenia vyberte menšiu sterilnú injekčnú striekačku a pripojte ju k bodcu alebo ihle bez odvodu vzduchu (pomôcka).</li> <li>• Zatiahnite piest, injekčnú striekačku naplňte objemom vzduchu rovným objemu rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy v liekovke (liekovkách) HY.</li> <li>• Z pomôcky na prenos s ihlou/bez odvodu vzduchu odstráňte kryt.</li> <li>• Zasuňte hrot ihly/bez odvodu vzduchu pomôcky na prenos do stredu zátky liekovky a zatlačte dolu. Do liekovky vtlačte vzduch.</li> <li>• Liekovku otočte dnom nahor, pomôcka na prenos s ihlou/bez odvodu vzduchu zostávajúcou vo fľaši. Hrot striekačky bude smerovať nahor.</li> <li>• Do striekačky natiahnite celý obsah rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.</li> <li>• Ak na svoju dávku potrebujete viac ako jednu liekovku rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy, zopakujte krok 6.</li> <li>• Ak je to možné, skombinujte všetky dávky rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy potrebné na celú dávku IgG do rovnakej striekačky.</li> <li>• Hrot striekačky nasmerujte hore a všetky vzduchové bubliny odstráňte nasmerovaním hrotu nahor a slabým poklepkávaním striekačky prstom. Pomaly a opatrne zatlačte piest, aby ste odstránili všetok zostávajúci vzduch.</li> </ul> |    |
| <p><b>7. Pripravte si súpravu s ihlou a rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou (HY):</b></p> <p><b>Ak používate metódu „push“ na podanie (HY):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pripojte injekčnú striekačku naplnenú rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou k súprave s ihlou.</li> <li>• Zatlačte piest menšej striekačky, aby sa odstránil vzduch a naplňte súpravu s ihlou až po krídelkú ihly rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou.</li> <li>• <i>Poznámka:</i> Váš lekár alebo zdravotná sestra vám môžu odporučiť, aby ste použili konektor „Y“ (na viac ako jedno miesto podania infúzie) alebo inú konfiguráciu súpravy s ihlou.</li> </ul> <p><b>Ak používate na podanie (HY) pumpu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pripojte injekčnú striekačku naplnenú rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou (HY) k hadičke pumpy a pripojte súpravu s ihlou.</li> <li>• Zatlačte piest injekčnej striekačky (veľkosť sa môže líšiť kvôli väčšiemu objemu), aby sa odstránil vzduch, a naplňte hadičku pumpy a súpravu s ihlou až po krídelkú ihly rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>8. Pripravte si injekčnú liekovku 10 % normálneho ľudského imunoglobulínu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pripravte na prenos zložku 10 % imunoglobulínu lieku HyQvia utretím každej zátky liekoviek samostatným tampónom napusteným alkoholom, ak to je uvedené v pokynoch, a nechajte uschnúť na vzduchu (najmenej 30 sekúnd).</li> <li>• Infúzia 10 % normálneho ľudského imunoglobulínu lieku HyQvia sa môže podávať buď <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiešaním z liekoviek buď do väčšej striekačky <b>(a)</b> alebo infúzneho vaku <b>(b)</b> podľa toho, ako vám na základe použitej pumpy nariadi váš lekár, alebo</li> <li>o priamo z liekovky IG. Strčte hrot hadičky pumpy s odvzdušnením alebo hrot a ihlu s odvzdušnením do liekovky(-iek) 10 % normálneho ľudského imunoglobulínu. Naplňte hadičku podávacej pumpy a postavte bokom, kým sa nedokončí infúzia rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy.</li> </ul> </li> <li>• Ak na celú dávku potrebujete viac ako jednu liekovku, napichnite ďalšie liekovky potom, ako bola podaná celá prvá liekovka.</li> </ul> |                                                                                         |
| <p><b>9. Pripravte pumpu:</b><br/>Pri príprave pumpy dodržujte návod výrobcu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <p><b>10. Pripravte si miesto podania infúzie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miesto(-a) podania infúzie si zvolíte na strednej až hornej časti brucha alebo na stehnách. Pozri obrázok s miestami vhodnými na podávanie infúzie. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pri dávkach vyšších ako 600 ml, ktoré majú byť podávané na dvoch miestach, si vyberte miesta na opačných stranách tela.</li> <li>o Pri podávaní na tri miesta, by mala byť vzdialenosť medzi miestami 10 cm.</li> </ul> </li> <li>• Vyhnite sa miestam, kde sú kosti, viditeľné krvné cievy, jazvy a zapáleným alebo infikovaným miestam.</li> <li>• Miesta podania infúzie medzi jednotlivými infúziami meňte tak, že vyberiete miesta na opačných stranách tela.</li> <li>• Ak vám tak poradil lekár alebo zdravotná sestra, očistite miesto(-a) podania infúzie tampónom napusteným alkoholom. Nechajte uschnúť (najmenej 30 sekúnd).</li> </ul>                                                                                                                                                                    |   |
| <p><b>11. Vpichnete ihlu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zložte z ihly kryt. Medzi dva prsty pevne uchopte a zovrite najmenej 2 až 2,5 cm kože.</li> <li>• Ihlu vpichnete celú až po krídelká rýchlym rovným pohybom v 90-stupňovom uhle do kože. Krídelká ihly majú ležať naplocho na koži.</li> <li>• Ihlu zaistite na mieste sterilnou páskou.</li> <li>• Tento krok opakujte aj na druhom aj na treťom mieste podania infúzie (ak také je).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>90-stupňový uhol do kože</p>                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>12. Pred začiatkom infúzie skontrolujte správne umiestnenie ihly (ak to odporučil váš lekár alebo zdravotná sestra).</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| <p><b>13. Ihlu zaistíte ku koži:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ihlu(-y) zaistíte na mieste sterilnou priesvitnou náplast'ou cez ihlu(-y).</li> <li>Počas celej infúzie príležitostne kontrolujte miesto(-a) podania infúzie, či nedošlo k posunu alebo či z nich nevyteká.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
| <p><b>14. Najprv si podajte dávku rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy:</b><br/>Ak používate viac ako jedno miesto podania, obsah rovnomerne rozdeľte medzi všetky miesta.<br/><b>Ak používate metódu „push“ na podanie HY:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Piest menšej injekčnej striekačky s rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou pomaly zatlačajte s počiatočnou rýchlosťou na miesto podania infúzie asi do 1 až 2 ml za minútu a zvyšujte podľa znášanlivosti.</li> </ul> <p><b>Ak používate na podanie HYpumpu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ak používate pumpu, pumpu pripravte na infúziu rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy s počiatočnou rýchlosťou na miesto podania infúzie 60 až 120 ml/hodinu/miesto a zvyšujte podľa znášanlivosti.</li> </ul> |   |
| <p><b>15. Podajte 10 % normálny ľudský imunoglobulín:</b><br/>Po infúzii celého obsahu menšej injekčnej striekačky (rekombinantná ľudská hyaluronidáza) vyberte injekčnú striekačku z hrdla súpravy s ihlou/hadičky pumpy. Hadičku pumpy pripojte k nádobke/injekčnej liekovke s IG alebo väčšiu injekčnú striekačku obsahujúcu 10 % normálny ľudský imunoglobulín pripojte k súprave s ihlou. 10 % normálny ľudský imunoglobulín podávajte pomocou pumpy rýchlosťou predpísanou vašim lekárom a spustíte infúziu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                       |
| <p><b>16. Hadičky pumpy po ukončení infúzie prepláchnite (ak to odporučil váš lekár alebo zdravotná sestra):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podľa pokynov, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra, pripojte vak s roztokom chloridu sodného k hadičkám/súprave ihly, aby sa 10 % normálny ľudský imunoglobulín vytlačil až ku krídelkám ihly.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                       |
| <p><b>17. Vyberte súpravu s ihlou:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Súpravu s ihlou vyberte uvoľnením náplasti na všetkých stranách.</li> <li>Krídelká ihly vytiahnite rovne hore von.</li> <li>Cez miesto vpichu ľahko zatlačte malým kúskom gázy a prekryte ochrannou náplast'ou.</li> <li>Ihlu(-y) zahod'te do nádoby na ostré predmety. <ul style="list-style-type: none"> <li>Nádoby na ostré predmety zlikvidujte podľa pokynov, ktoré ste dostali s nádobou, alebo sa obráťte na svojho lekára (zdravotnú sestru).</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>18. Spravte si záznam o infúzii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z liekovky lieku HyQvia stiahnite štítok, na ktorom je číslo šarže lieku a dátum expirácie, a štítok vlepíte do záznamu/denníka liečby.</li> <li>• Zapište si dátum, čas, miesta podania infúzie (aby vám záznam pomohol pri zmene miest) a všetky reakcie po každej infúzii.</li> <li>• Nepoužitý liek v liekovke a jednorazové súčasti na infúziu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára (zdravotnej sestry).</li> <li>• Ďalej pokračujte podľa pokynov lekára.</li> </ul> |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Určité vedľajšie účinky, napr. bolesť hlavy, triaška alebo bolesti sa môžu zredukovať znížením rýchlosti infúzie.

##### Vážne vedľajšie účinky

Infúzie liekov ako HyQvia môžu príležitostne viesť k vážnym, no zriedkavým, alergickým reakciám. Môžete zaznamenať náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok. Lekári sú si týchto možných vedľajších účinkov vedomí a budú vás počas prvých infúzií a aj po nich sledovať.

Typickými znakmi alebo príznakmi sú: pocit závratu, zatočenia hlavy alebo mdloby, kožná vyrážka a svrbenie, opuch úst alebo krku, ťažké dýchanie, sipot, neobvyklá tepová frekvencia, bolesť na hrudníku, modré pery alebo prsty na rukách či nohách, rozmazané videnie.

Ak si počas infúzie všimnete akýkoľvek z týchto znakov, povedzte to hneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Pri domácej infúzii lieku HyQvia musíte vykonať infúziu v prítomnosti osoby, ktorá bude na vás dohliadať, a ktorá vám pomôže odhaliť alergické reakcie. Ak je to potrebné, infúziu ukončíte a privolajte pomoc.

Pozrite si tiež časť 2 tejto písomnej informácie o riziku alergických reakcií a domácom použití lieku HyQvia.

##### Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť pri viac ako 1 infúzii z 10):

Lokálne reakcie v mieste podania infúzie (vrátane všetkých reakcií v mieste podania infúzie uvedených nižšie). Tieto reakcie obvykle pominú za pár dní.

##### Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť pri menej ako 1 infúzii z 10):

- bolesť hlavy;
- pocit nevoľnosti (nauzea);
- reakcie v mieste podania infúzie zahŕňajúce bolesť, nepohodlie, citlivosť, začervenanie, opuch a svrbenie;
- pocit horúčavy, horúčka;
- slabosť (asténia), únava (vyčerpanosť), nedostatok energie (letargia) a celkový pocit choroby (malátnosť).

##### Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť pri menej ako 1 zo 100 infúzií):

- závraty;
- migréna;



- pocity ako znecitlivenie, trpnutie, pichanie (parestézia);
- rýchly tlkot srdca (tachykardia);
- vysoký krvný tlak (hypertenzia);
- bolesť brucha/citlivosť brucha;
- rozťahnutie brucha (abdominálna distenzia);
- hnačka;
- vracanie;
- začervenanie kože (erytém);
- vyrážka;
- svrbenie (pruritus);
- svrbivá vyrážka (žihľavka);
- bolesť svalov (myalgia);
- bolesť kĺbov (artralgia);
- bolesť chrbta;
- bolesť končatín (vrátane nepohodlia končatín);
- muskuloskeletálna bolesť hrudníka;
- stuhnutosť kĺbov;
- reakcie v mieste podania infúzie (ako zmena sfarbenia, tvorba modrín, začervenanie (hematóm), krvácanie (hemorágia), prepichnutie cievy, hmota (nodul), zatvrdnutie, opuch (edém), triaška, pocit pálenia, vyrážka).
- opuch genitálií.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť pri menej ako 1 z 1 000 infúzií):

- trasenie (tremor);
- cievna mozgová príhoda;
- nízky krvný tlak (hypotenzia);
- ťažkosti s dýchaním (dyspnoe);
- bolesť v slabinách;
- hnedý moč (hemosiderinúria);
- nadmerné potenie (hyperhidróza);
- zápal v mieste podania infúzie;
- teplo v mieste podania infúzie;
- pocity ako znecitlivenie, trpnutie, pichanie v mieste podania infúzie (parestézia v mieste podania infúzie);
- pozitívny výsledok Coombsovho testu.

Neznáme (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zápal obalov, ktoré obklopujú mozog a miechu (aseptická meningitída);
- alergické reakcie (precitlivenosť);
- presakovanie v mieste podania infúzie;
- ochorenie podobné chrípke.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať liek HyQvia**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Liek je možné vybrať z chladničky a skladovať pri teplote nad +8 °C a pod +25 °C po dobu 3 mesiacov. Liek neuchovávať v chladničke po tom, ako bol uchovávaný pri izbovej teplote. Po 3 mesiacoch pri izbovej teplote alebo po dosiahnutí dátumu expirácie liek zlikvidujte, podľa toho, čo nastane skôr.

Dátum vybratia z chladničky zaznamenajte na vonkajší obal.

Nepretrepávajúť.

Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sú roztoky zakalené, alebo obsahujú častice či usadeniny, taký liek nepoužívajte.

Po otvorení všetky nepoužité roztoky v liekovkách zlikvidujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo HyQvia obsahuje

HyQvia je balenie s dvoma injekčnými liekovkami obsahujúce:

- roztok rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy (krok 1 HyQvia/Túto infúziu podávajúte ako prvú) a
- roztok 10 % normálneho ľudského imunoglobulínu (krok 2 HyQvia/Túto infúziu podávajúte ako druhú).

Obsah každej injekčnej liekovky je popísaný nižšie:

#### 1. Rekombinantná ľudská hyaluronidáza

Táto injekčná liekovka obsahuje rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu.

Ďalšie zložky sú chlorid sodný, fosforečnan sodný, ľudský albumín, dvojsodná soľ kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA), chlorid vápenatý a voda na injekcie (pozri aj časť 2, „**HyQvia obsahuje sodík**“).

#### 2. 10 % normálny ľudský imunoglobulín

Jeden ml roztoku v tejto injekčnej liekovke obsahuje 100 mg normálneho ľudského imunoglobulínu, z ktorého je najmenej 98 % imunoglobulín G (IgG).

Liečivo v lieku HyQvia je normálny ľudský imunoglobulín. Tento liek obsahuje stopové množstvá imunoglobulínu A (IgA) (nie viac než 140 mikrogramov/ml, 37 mikrogramov v priemere).

Ďalšie zložky tejto injekčnej liekovky sú glycín a voda na injekcie.

### Ako vyzerá HyQvia a obsah balenia

HyQvia 100 mg/ml infúzny roztok na subkutánne použitie (infúzia pod kožu)

HyQvia sa dodáva ako balenie obsahujúce:

- jednu sklenú injekčnú liekovku rekombinantnej ľudskej hyaluronidázy a
- jednu sklenú injekčnú liekovku 10 % normálneho ľudského imunoglobulínu.

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza je číry a bezfarebný roztok.

10 % normálny ľudský imunoglobulín je číry a bezfarebný alebo slabožltý roztok.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

| <b>Rekombinantná ľudská hyaluronidáza</b> | <b>10 % normálny ľudský imunoglobulín</b> |                   |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| <b>Objem (ml)</b>                         | <b>Proteín (g)</b>                        | <b>Objem (ml)</b> |
| 1,25                                      | 2,5                                       | 25                |
| 2,5                                       | 5                                         | 50                |
| 5                                         | 10                                        | 100               |
| 10                                        | 20                                        | 200               |
| 15                                        | 30                                        | 300               |

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viedeň  
Rakúsko

#### Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>