

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HyQvia 100 mg/ml raztopina za infundiranje za subkutano uporabo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

HyQvia je enota z dvema vialama:

ena viala vsebuje humani polispecifični imunoglobulin (imunoglobulin 10 % ali IG 10 %), druga viala pa vsebuje rekombinantno humano hialuronidazo (rHuPH20).

Humani polispecifični imunoglobulin (SCIg)*

1 ml vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin	100 mg
(čistost najmanj 98 % IgG)	

Ena viala po 25 ml vsebuje: 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala po 50 ml vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala po 100 ml vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala po 200 ml vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala po 300 ml vsebuje: 30 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (pribl. vrednosti):

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

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

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

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

Največja vsebnost IgA je 140 mikrogramov/ml.

*Izdelano iz darovane človeške plazme.

Rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)

1 ml vsebuje:

rekombinantna humana hialuronidaza	160 enot
------------------------------------	----------

Ena viala po 1,25 ml vsebuje: 200 enot rekombinantne humane hialuronidaze.

Ena viala po 2,5 ml vsebuje: 400 enot rekombinantne humane hialuronidaze.

Ena viala po 5 ml vsebuje: 800 enot rekombinantne humane hialuronidaze.

Ena viala po 10 ml vsebuje: 1600 enot rekombinantne humane hialuronidaze.

Ena viala po 15 ml vsebuje: 2400 enot rekombinantne humane hialuronidaze.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

- Rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)

Rekombinantna humana hialuronidaza je prečiščen glikoprotein iz 447 aminokislin, pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA.

- Natrij (v obliki natrijevega klorida in natrijevega fosfata)

Skupna vsebnost natrija v rekombinantni humani hialuronidazi je 4,03 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

IG 10 % je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali blede rumena raztopina. Raztopina ima vrednost pH od 4,6 do 5,1 in osmolalnost od 240 do 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 je bistra, brezbarvna raztopina. Raztopina ima vrednost pH od 6,5 do 8,0 in osmolalnost od 290 do 350 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (0–18 let) pri:

- katerem od sindromov primarne imunske pomanjkljivosti (PID – Primary immunodeficiency syndromes) z okvarjeno tvorbo protiteles (glejte poglavje 4.4),
- sekundarni imunski pomanjkljivosti (SID – Secondary Immunodeficiencies) pri bolnikih s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami, pri neuspešnem protimikrobnem zdravljenju ter pri bolnikih z dokazano nezmožnostjo tvorbe specifičnih protiteles (PSAF – Proven Specific Antibody Failure)* ali ravno protiteles IgG v serumu < 4 g/l.

*PSAF = nezmožnost vsaj 2-kratnega povečanja titra protiteles IgG proti pnevmokoknemu polisagaridnemu cepivu in cepivu s polipeptidnimi antigeni.

Imunomodulacijska terapija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0–18 let):

- Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP) kot vzdrževalno zdravljenje po stabilizaciji z IVIg.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni imunskega sistema.

Zdravilo se mora dajati subkutano (s.c.). Odmerek in shema odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Odmerek boste morda morali prilagoditi vsakemu bolniku na podlagi farmakokinetičnega (PK) in kliničnega odziva. Pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso je morda treba prilagoditi odmerek, ki temelji na telesni masi. V nadaljevanju so navedene priporočene sheme odmerjanja.

Odmerjanje

Nadomestno zdravljenje pri sindromih PID

Bolniki, ki še niso prejeli imunoglobulinskega zdravljenja

Odmerek, s katerim dosežete najnižjo koncentracijo IgG 6 g/l, je razreda velikosti od 0,4 do 0,8 g/kg telesne mase na mesec. Presledek med odmerki za ohranjanje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja je od 2 do 4 tedne.

Meriti morate najnižje ravni IgG v krvi in jih vrednotiti skupaj s pojavnostjo okužb. Za zmanjšanje stopnje okužb boste morda morali povečati odmerek in doseči višje najnižje ravni IgG v krvi (> 6 g/l).

Priporočljivo je, da ob začetku zdravljenja presledke med prvimi infundiranji postopno podaljšujete od enotedenskega odmerka do tri-ali štiritedenskega odmerka. Kumulativni mesečni odmerek IG 10 % razdelite v enotedenske, dvotedenske itn. odmerke po načrtovanih presledkih med odmerki zdravila HyQvia.

Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z intravenskimi imunoglobulini (IVIg)

Pri bolnikih, ki prehajajo neposredno z IVIg ali so predhodno prejeli znan odmerek IVIg, je treba zdravilo uporabiti v enakem odmerku in z enako pogostnostjo kakor prejšnje zdravljenje z IVIg. Če so bili bolniki predhodno na tritedenski shemi odmerjanja, lahko podaljšanje presledka na štiri tedne opravite z dajanjem enakih tedenskih ekvivalentov.

Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s subkutanimi imunoglobulini (SCIg)

Začetni odmerek tega zdravila je enak kot za zdravljenje s SCIg, vendar se lahko prilagodi na tri-ali štiritedenski presledek. Prvo infundiranje opravite en teden po dajanju prejšnjega imunoglobulina.

Nadomestno zdravljenje pri SID

Priporočeni odmerek je od 0,2 do 0,4 g/kg vsake 3–4 tedne.

Najnižje ravni IgG je treba meriti in ocenjevati v povezavi s pogostnostjo okužb. Za doseganje optimalne zaščite pred okužbami je odmerek treba ustrezno prilagoditi; povečanje odmerka bo morda potrebno pri bolnikih z vztrajajočo okužbo, o nižanju odmerka pa bo treba razmisliti pri bolnikih, ki ostajajo prosti okužb.

Imunomodulacijska terapija pri CIDP

Pred začetkom zdravljenja je treba izračunati tedenski ekvivalentni odmerek, tako da načrtovani odmerek delite z načrtovanim odmernim intervalom v tednih. Običajni odmerni interval zdravila HyQvia je 3–4 tedne. Priporočeni subkutani odmerek je od 0,3 do 2,4 g/kg telesne mase na mesec, dan v 1 ali 2 odmerkih v 1 ali 2 dneh.

Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati predvsem klinični odziv bolnika. Morda bo treba odmerek prilagoditi, da se doseže želeni klinični odziv. Pri poslabšanju kliničnega stanja se lahko odmerek poveča na največji priporočeni odmerek 2,4 g/kg mesečno. Če je bolnikovo klinično stanje stabilno, je morda potrebno občasno zmanjšanje odmerka, da se ugotovi, ali bolnik še vedno potrebuje zdravljenje z imunoglobulini.

Za zagotovitev, da lahko bolnik brez škode prenese povečevanja do polnega odmerka, je priporočljiva uporaba povečevanja odmerka, ki omogoča postopno povečevanje odmerka s časom (titracija odmerka). Ob uporabi povečevanja odmerka je treba pri prvi in drugi infuziji upoštevati izračunani odmerek zdravila HyQvia in priporočene odmerne intervale. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo prvi 2 infuziji, se lahko po presoji lečečega zdravnika naslednje infuzije dajejo s postopnim povečevanjem odmerkov in intervalov med odmerki, pri čemer se upoštevata volumen in skupni čas infuzije. Mogoče je uporabiti pospešeno povečevanje odmerka, če bolnik dobro prenese volumne s.c. infuzij in prvi 2 infuziji. Odmerke, manjše ali enake 0,4 g/kg, lahko dajete brez povečevanja, če je bolnikovo prenašanje sprejemljivo.

Bolniki, morajo prejemati stabilne odmerke* IVIg. Pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom je treba izračunati tedenski ekvivalentni odmerek tako, da zadnji odmerek IVIg delite z intervalom med odmerki IVIg v tednih. Začetni odmerek in pogostost odmerjanja sta enaka bolnikovemu prejšnjemu zdravljenju z IVIg. Običajni odmernega intervala zdravila HyQvia je 4 tedne. Pri bolnikih z redkejšim odmerjanjem IVIg (več kot 4 tedne) se lahko odmerni interval spremeni na 4 tedne, pri čemer se ohrani enak mesečni ekvivalentni odmerek IgG.

Kot je navedeno v spodnji preglednici, je treba izračunani enotedenski odmerek (1. infuzijo) dati 2 tedna po zadnji infuziji IVIg. En teden po prvem odmerku je treba dati naslednji ekvivalentni tedenski odmerek (2. infuzijo). Obdobje povečevanja odmerka lahko traja do 9 tednov (preglednica 1), odvisno od odmernega intervala in prenašanja.

**(Za stabilen odmerek se štejejo spremembe v odmernem intervalu do ± 7 dni ali mesečna količina ekvivalentnega odmerka do ± 20 % med posameznimi infuzijami IgG.)*

Preglednica 1: Priporočena shema povečevanja odmerka z IVIg na zdravila HyQvia

Teden*	Številka infuzije	Odmerni interval	Primer za 100 g vsake 4 tedne
1	brez infuzije		
2	1. infuzija	1-tedenski odmerek	25 g
3	2. infuzija	1-tedenski odmerek	25 g
4	3. infuzija	2-tedenski odmerek	50 g
5	brez infuzije		
6	4. infuzija	3-tedenski odmerek	75 g
7	brez infuzije		
8	brez infuzije		
9	5. infuzija	4-tedenski odmerek	100 g (dosežen polni odmerek)

* 1. infuzija se začne 2 tedna po zadnjem odmerku IVIg.

Na predvideni dan infundiranja največji volumen infuzije ne sme presegati 1200 ml pri bolnikih, ki tehtajo ≥ 40 kg, oziroma 600 ml pri bolnikih, ki tehtajo < 40 kg. Predpostavimo, da je največja dnevna mejna vrednost odmerka presežena ali da bolnik ne prenaša volumna infuzije. V tem primeru se lahko odmerek daje več dni v razdeljenih odmerkih z 48–72 urami med odmerki, da se omogoči absorpcija infuzijske tekočine na mestu oziroma mestih infundiranja. Odmerek se lahko da na največ 3 mesta infundiranja z največjim volumnom infuzije 600 ml na mesto (ali glede na prenašanje). Če uporabljate tri mesta, je največji volumen 400 ml na mesto.

Pediatrična populacija

Nadomestno zdravljenje

Shema odmerjanja pri otrocih in mladostnikih (0–18 let) je enaka kot pri odraslih. Odmerek je odvisen od telesne mase in se prilagaja glede na klinične rezultate. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Imunomodulacijska terapija

Shema odmerjanja pri otrocih in mladostnikih (0–18 let) je enaka kot pri odraslih. Odmerek je odvisen od izračunanega tedenskega enakovrednega odmerka in se prilagaja glede na klinične rezultate. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno samo za subkutano uporabo, ne dajajte ga intravensko.

Vsaka viala IG 10 % je na voljo z ustrezno količino rHuPH20 (glejte poglavje 6.5). Aplicirati morate celotno vsebino vial z rHuPH20, ne glede na to, ali aplicirate tudi celotno vsebino vial z IG 10 %.

Obe komponenti zdravila je treba dati zaporedno skozi isto subkutano iglo: najprej rHuPH20, nato pa še IG 10 %.

Primer: bolniku je bilo predpisano 110 gramov (g) zdravila HyQvia. To pomeni, da so potrebne 3 vial po 30 g in 1 viala po 20 g za skupni odmerek 110 g/1100 ml 10-odstotne komponente IG zdravila

HyQvia. Volumen rHuPH20 bo $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Če je odmerek večji od 120 g, se lahko zdravilo HyQvia daje več dni v razdeljenih odmerkih z 48–72 urami med odmerki, da se omogoči absorpcija infuzijske tekočine na mestu oziroma mestih infundiranja.

Med ali po subkutanem dajanju imunoglobulina, vključno z zdravilom HyQvia, lahko pride do iztekanja na mestu infundiranja. Razmislite o uporabi daljših igel (12 mm ali 14 mm) in/ali več kot enem mestu infundiranja. Vsako spremembo velikosti igle mora nadzorovati lečeči zdravnik.

Zdravljenje doma

Subkutano infundiranje zdravila HyQvia pri zdravljenju doma naj uvede in spremlja zdravnik z izkušnjami v vodenju bolnikov pri zdravljenju na domu. Bolnika ali njegovega negovalca je treba poučiti o tehnikah infundiranja, uporabi infuzijske črpalke ali pripomočka, vodenju dnevnika zdravljenja, prepoznavanju morebitnih hudih neželenih učinkov in ukrepih ob pojavu teh učinkov.

Zdravilo HyQvia se lahko da v celotnem terapevtskem odmerku na največ 3 mesta infundiranja enkrat na do 4 tedne. Pogostnost in število infuzijskih mest prilagodite glede na volumen, skupni čas infundiranja in prenašanje, tako da bolnik prejme enak tedenski enakovredni odmerek. Če bolnik izpusti odmerek, mu izpuščen odmerek aplicirajte čim prej, nato pa nadaljujte z načrtovanim razporedom zdravljenja.

Infundiranje s pomočjo pripomočka

Komponento IG 10 % je treba infundirati s črpalko. Komponento rHuPH20 lahko potisnete ročno ali infundirate s črpalko. Bolniki bodo za infundiranje s hitrostjo 300 ml/uro/mesto infundiranja morda potrebovali iglo velikosti 24. Če je sprejemljiva manjša hitrost infundiranja, se lahko uporabijo igle z manjšimi premeri. Pri velikosti vial z rHuPH20 1,25 ml za odvzem vsebine iz vial uporabite iglo velikosti 18–22, da preprečite prebitje in luščenje zamaška; pri vseh ostalih velikostih vial lahko za odvzem vsebine iz vial uporabite pripomoček z iglo ali brez igle.

Mesto infundiranja

Priporočena mesta infundiranja zdravila so srednji do zgornji del trebuha in stegna. Če uporabljate 2 mesti, naj bosta mesti infundiranja na nasprotnih straneh telesa. Če uporabljate tri mesta infundiranja, naj bodo medsebojno oddaljena vsaj 10 cm. Izognite se koščenim izboklinam in brazgotinam. Zdravila se ne sme infundirati v okuženo oz. akutno vneto področje ali v njegovo bližino zaradi nevarnosti širjenja lokalizirane okužbe. Mesto infundiranja naj bo najmanj 5 cm oddaljeno od popka.

Hitrost infuzije

Priporočljivo je, da komponento rHuPH20 uporabite s stalno hitrostjo in da hitrosti dajanja IG 10 % ne povečujete preko priporočenih hitrosti, zlasti če je bolnik šele začel zdravljenje z zdravilom HyQvia.

Najprej infundirajte celotni odmerek raztopine rHuPH20 s hitrostjo od 1 do 2 ml/minuto (ali od 60 ml/uro do 120 ml/uro) na mesto infundiranja ali kolikor bolnik prenese. V 10 minutah po rHuPH20 začnite z infuzijo celotnega odmerka IG 10 % na mesto skozi isti komplet igel.

Priporočene hitrosti infundiranja IG 10 % na mesto infundiranja so naslednje.

Preglednica 2: Priporočene hitrosti infuzije zdravila IG 10 % na mesto infundiranja

	Bolniki < 40 kg		Bolniki ≥ 40 kg	
Interval/Minute	Prvi 2 infuziji (ml/uro/mesto infundiranja)	Naslednje 2–3 infuzije (ml/uro/mesto infundiranja)	Prvi 2 infuziji (ml/uro/mesto infundiranja)	Naslednje 2–3 infuzije (ml/uro/mesto infundiranja)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Preostanek infuzije	80	160	240	300

Če bolnik prenaša začetne infuzije celotnega odmerka na mesto in pri največji hitrosti, se hitrost naslednjih infuzij po presoji zdravnika in bolnika lahko poveča.

Za navodila glede rokovanja z zdravilom in njegove priprave pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila HyQvia ne smete dajati intravensko ali intramuskularno.

Preobčutljivost na učinkovino (IgG) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost na humane imunoglobuline, zlasti v zelo redkih primerih pomanjkljivosti IgA, ko ima bolnik razvita protitelesa proti IgA.

Znana sistemska preobčutljivost na hialuronidazo ali rHuPH20.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepiSledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi

Če zdravilo HyQvia nenamerno aplicirate v žilo, se pri bolniku lahko pojavi šok.

Upoštevati morate priporočeno hitrost infundiranja, ki je navedena v poglavju 4.2. Bolnike, zlasti tiste, ki začnejo zdravljenje, je treba natančno spremljati skozi ves čas trajanja infuzije.

Določeni neželeni učinki so lahko pogostejši pri bolnikih, ki prvič prejemajo humani polispecifični imunoglobulin, v redkih primerih, ko bolnik preide z drugega zdravila s humanim polispecifičnim imunoglobulinom in če je od zadnje infuzije minilo dolgo časa.

Možnim zapletom se lahko pogosto izognemo tako, da:

- zdravilo najprej infundiramo počasi (glejte poglavje 4.2).
- poskrbimo, da se bolniki skrbno spremljajo glede pojava morebitnih simptomov ves čas trajanja infuzij. Bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, pri katerih opravljamo prehod z drugega zdravila, in bolnike, pri katerih je od prejšnje infuzije minilo dolgo časa, pa je še zlasti treba spremljati med prvo infuzijo in v prvi uri po prvi infuziji, da bi ugotovili znake morebitnih neželenih učinkov.

Vse druge bolnike je treba opazovati najmanj 20 minut po prejemu infuzije.

Če se zdravljenje izvaja doma, mora biti na voljo druga odgovorna oseba za zdravljenje neželenih reakcij ali klicanje pomoči, če bi prišlo do hudega neželenega učinka. Bolnike, ki se zdravijo sami doma, in/ali njihove skrbnike morate poučiti o tem, kako spoznati zgodnje znake preobčutljivostnih reakcij.

V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost dajanja ali prekiniti infundiranje. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in resnosti neželenega učinka. V primeru šoka je treba takoj prekiniti infundiranje in začeti standardno zdravljenje za šok.

V kliničnih študijah niso opazili kroničnih sprememb kože. Bolnike je treba opozoriti, da poročajo o morebitnem kroničnem vnetju, vozličih ali vnetju, ki se pojavi na mestu infundiranja in traja dlje kot nekaj dni.

Preobčutljivost na IG 10 %

Prave preobčutljivostne reakcije so redke. Zlasti se lahko pojavijo pri bolnikih s protitelesi proti IgA, ki jih morate zdraviti še posebej previdno. Bolniki s protitelesi proti IgA, pri katerih je zdravljenje s SCIg edina možnost, morate z zdravilom HyQvia zdraviti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

V redkih primerih lahko humani polispecifični imunoglobulin povzroči zmanjšanje krvnega tlaka z anafilaktično reakcijo, celo pri bolnikih, ki so dobro prenašali predhodno zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom.

- Bolnikom z velikim tveganjem za kakršno koli alergijsko reakcijo je treba zdravilo dajati le, če je na voljo podporno zdravljenje v primeru smrtno nevarne reakcije.
- Bolnike morate poučiti o zgodnjih znakih anafilaksije/preobčutljivosti (koprivnica, srbenje, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, sopenje in hipotenzija).
- Tovrstno reakcijo lahko prepreči premedikacija, kar je odvisno od resnosti povezane reakcije in zdravstvene prakse.
- Dokazano anafilaksijo ali hudo preobčutljivost na humane imunoglobuline je treba zabeležiti v bolnikovo kartoteko.

Preobčutljivost na rHuPH20

Pri sumu na alergijsko ali anafilaktično reakcijo po infundiranju rHuPH20 je potrebna takojšnja ustavitev infundiranja in po potrebi uvedba standardnega medicinskega zdravljenja.

Imunogenost rHuPH20

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo HyQvia v kliničnih študijah, so poročali o pojavu nenevtralizirajočih in nevtralizirajočih protiteles proti komponenti rHuPH20. Ta protitelesa imajo potencial, da navzkrižno reagirajo z endogenim encimom hialuronidaza, za katerega je znano, da je izražen v testisih, epididmisu in spermi odraslih. Ni znano, ali so ta protitelesa pri ljudeh klinično pomembna (glejte poglavje 4.8).

Tromboembolija

Z uporabo imunoglobulinov so povezani arterijski in venski tromboembolični dogodki, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Pred uporabo imunoglobulinov morajo biti bolniki zadostno hidrirani. Previdnost je potrebna pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in žilna bolezen ali trombotični dogodek v anamnezi, bolniki s pridobljeno ali prirojeno trombofilijo, bolniki po daljšem obdobju imobilizacije, zelo hipovolemični bolniki, bolniki z boleznimi, ki povečajo viskoznost krvi). Pri bolnikih s tveganjem za hiperviskoznost spremljajte znake

in simptome tromboze in ocenjujte viskoznost krvi. Tromboza se lahko pojavi tudi v odsotnosti znanih dejavnikov tveganja.

Bolnike je treba poučiti o prvih simptomih tromboemboličnih dogodkov, vključno z zasoplostjo, bolečinami v okončinah in otekanjem okončin, žariščnimi nevrološkimi deficiti in bolečinami v prsnem košu, ter jim naročiti, da se ob pojavu simptomov nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom.

Hemolitična anemija

Imunoglobulinska zdravila vsebujejo protitelesa proti krvnim skupinam (npr. A, B, D), ki lahko delujejo kot hemolizini. Ta protitelesa se vežejo na epitope eritrocitov (kar lahko zaznamo kot pozitivni neposredni protiglobulinski test [*direct antiglobulin test*, DAT (Coombsov test)]) in v redkih primerih lahko povzročajo hemolizo. Prejemnike imunoglobulinskega zdravila morate spremljati za klinične znake in simptome hemolize.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS)

Poročali so o pojavu sindroma aseptičnega meningitisa v povezavi z zdravljenjem z IVIg in SCIG; ti simptomi se po navadi začnejo v nekaj urah do 2 dneh po imunoglobulinskem zdravljenju. Bolnike je treba poučiti o prvih simptomih, ki vključujejo hud glavobol, tog vrat, zaspanost, povišano telesno temperaturo, fotofobijo, slabost in bruhanje. Prekinitev imunoglobulinskega zdravljenja lahko privede do remisije AMS v nekaj dneh brez posledic. Preiskave likvorja so pogosto pozitivne s pleocitozo, ki doseže nekaj tisoč celic na mm³, predvsem iz granulocitne vrste, in zvišanimi ravnmi beljakovin do nekaj sto mg/dl.

AMS se lahko pojavlja pogosteje v povezavi z velikimi odmerki (2 g/kg) IVIg. Podatki iz obdobja trženja ne kažejo jasne povezave AMS z velikimi odmerki. Višjo pojavnost AMS so ugotovili pri ženskah.

Motnje seroloških preiskav

Po infundiranju imunoglobulinov lahko prehodno povečanje vrednosti različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči lažno pozitivne izvide seroloških preiskav.

Pasivni prenos protiteles proti eritrocitnim površinskim antigenom (npr. A, B in D) lahko moti nekatere serološke preiskave za protitelesa proti eritrocitom, npr. direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

Uporaba zdravil z imunoglobulini lahko povzroči lažno pozitivne rezultate testov, ki temeljijo na zaznavanju β -D-glukanov za diagnostiko glivnih okužb. Ta učinek lahko vztraja več tednov po infundiranju zdravila.

Povzročitelji nalezljivih bolezni

Humani polispecifični imunoglobulin in humani serumski albumin (stabilizator za rHuPH20) sta pripravljena iz človeške plazme. Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, so med drugim: selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in združene plazme na specifične markerje okužbe ter vključitev učinkovitih proizvodnih postopkov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pri dajanju zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni. To se nanaša tudi na doslej še neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Opravljeni postopki štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV) in virusa hepatitisa B (HBV) in C (HCV), in proti virusoma brez ovojnice, virusu hepatitisa A (HAV) in parvovirusu B19.

Obstajajo spodbudne klinične izkušnje o tem, da se virusi hepatitisa A in parvovirusa B19 ne prenašajo z imunoglobulini. Prav tako domnevamo, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Vsebnost natrija

Komponenta IG 10 % praviloma ne vsebuje natrija. Komponenta rHuPH20 vsebuje naslednjo količino (mg) natrija na vialo:

1,25 ml vsebuje 5,0 mg natrija.
2,5 ml vsebuje 10,1 mg natrija.
5 ml vsebuje 20,2 mg natrija.
10 ml vsebuje 40,3 mg natrija.
15 ml vsebuje 60,5 mg natrija.

To je enakovredno od 0,25 do 3 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija pri odrasli osebi, ki ga priporoča SZO.

Pediatrska populacija

Našteta opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle kot za otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJENA virusna cepiva

Dajanje imunoglobulinov lahko zmanjša učinkovitost cepiv z živimi oslABLjenimi virusi, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam, za najmanj 6 tednov in do 3 mesece. Po dajanju tega zdravila morajo preteči 3 meseci, preden lahko bolnika cepite z živimi oslABLjenimi virusnimi cepivi. V primeru ošpic lahko opisan zmanjšanje traja celo do 1 leta, zato morate pri bolnikih, ki bodo dobili cepivo proti ošpicam, najprej preveriti količino protiteles v krvi.

Pediatrska populacija

Našteta opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle kot za otroke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost tega zdravila za uporabo med nosečnostjo pri človeku ni bila ugotovljena v nadzorovanih kliničnih študijah, zato se sme nosečnicam in doječim materam dajati samo s previdnostjo.

Devet žensk, ki so bile kadar koli zdravljene z zdravilom HyQvia, je bilo vključenih v prospektivni, nenadzorovani, multicentrični register nosečnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (študija 161301). Od 8 nosečnosti z znanimi izidi je bilo 8 živorojenih otrok z normalnimi ocenami APGAR. Zapletov pri porodu ni bilo. O neželenih dogodkih, povezanih s tem zdravilom, niso poročali. Štiri (4) matere so bile testirane za vezalna ali nevtralizirajoča protitelesa anti-rHuPH20, protiteles pa niso odkrili.

Dokazali so, da zdravila z imunoglobulini prehajajo placento, kar se še stopnjuje v tretjem trimestru. Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati neugodnih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ali novorojenčka.

Z rHuPH20 so opravili študije strupenosti za razvoj in razmnoževanje na miših in kuncih. Z anti-rHuPH20 protitelesi niso bili povezani nobeni neželeni učinki pri nosečnosti in razvoju ploda. V teh študijah so se materna protitelesa proti rHuPH20 v maternici prenašala na potomce. Učinki

protiteles proti komponenti rHuPH20 tega zdravila na človeški zarodek ali razvoj človeškega plodu trenutno še niso znani (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Imunoglobulini se izločajo v materino mleko in lahko prispevajo k zaščiti novorojenčka pred patogeni, ki vstopajo prek sluznic. En dojenček iz registra nosečnosti (študija 161301) je bil dojen. Vsi neželeni dogodki, o katerih so poročali, niso bili povezani s prejšnjim ali trenutnim zdravljenjem z zdravilom HyQvia.

Plodnost

Trenutno podatki o klinični varnosti tega zdravila za plodnost niso na razpolago.

Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov IG 10 % na plodnost.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov rHuPH20 na sposobnost razmnoževanja v odmerkih, ki se uporabljajo za pospešeno dajanje IG 10 % (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na sposobnost vožnje in upravljanja strojev lahko vplivajo nekateri neželeni učinki, povezani s tem zdravilom, npr. omotica (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, morajo pred vožnjo ali upravljanjem strojev počakati, da ti izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

IG 10 %

Občasno se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so mrzlica, glavobol, omotica, zvišana telesna temperatura, bruhanje, alergijske reakcije, navzea, artralgijska, nizek krvni tlak in zmerna bolečina v križu.

V redkih primerih lahko humani polispecifični imunoglobulin povzroči nenadno zmanjšanje krvnega tlaka in v posameznih primerih tudi anafilaktični šok, celo pri bolnikih, ki pri predhodnem zdravljenju niso pokazali znakov preobčutljivosti.

Lokalne reakcije na mestu infundiranja: otekanje, bolečnost, pordelost, zatrdlina, lokalni občutek toplote, srbenje, pojav podplutb in izpuščaj.

Pri uporabi humanega polispecifičnega imunoglobulina so ugotovili primere prehodnega aseptičnega meningitisa, prehodnih hemolitičnih reakcij, zvišanja serumske ravni kreatinina in/ali akutne ledvične odpovedi. Glejte poglavje 4.4.

Pri uporabi IVIg in SCIg so v redkih primerih ugotovili tromboembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoka venska tromboza.

Za varnost v zvezi s povzročitelji nalezljivih bolezni glejte poglavje 4.4.

rHuPH20

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali po pridobitvi dovoljenja za promet z rHuPH20 v podobnih formulacijah, ki se dajejo subkutano za razširitev in absorpcijo subkutano danih tekočin ali zdravil, so bile blage lokalne reakcije na mestu infundiranja, kot sta eritem in bolečina. V povezavi z subkutanim dajanjem tekočin velikih volumnov so najpogosteje poročali o edemu.

Protitelesa proti rHuPH20

Pri skupno 13 od 83 preiskovancev, ki so sodelovali v ključni študiji PID, so se vsaj enkrat med klinično študijo pojavila protitelesa, zmožna vezave na rHuPH20. Ta protitelesa niso bila zmožna nevtralizacije rHuPH20. Časovne povezave med neželenimi učinki in prisotnostjo protiteles proti rHuPH20 niso dokazali. Pri bolnikih s protitelesi proti rHuPH20 ni bilo povečane pojavnosti ali resnosti neželenih učinkov.

V študijah CIDP, ki so vključevale 289 bolnik let spremljanja, so se pri 16 od 132 bolnikov, ki so prejeli rHuPH20, vsaj enkrat pojavila protitelesa proti rHuPH20. Pri dveh preiskovancih so se razvila nevtralizirajoča protitelesa proti rHuPH20. Pri pojavu pozitivnosti nevtralizirajočih ali vezalnih protiteles ni bilo ugotovljenih nobenih težav z učinkovitostjo ali varnostjo.

Preglednica neželenih učinkov

Varnost zdravila HyQvia je bila ocenjena pri 228 bolnikih, ki so skupno prejeli 7287 infuzij v 6 kliničnih študijah. To je vključevalo 4 klinične študije (160602, 160603, 160902 in 161101) pri 124 bolnikih s PID, ki so prejeli 3202 infuziji, in dve klinični študiji (161403 epohe 1 in 161505) pri 104 bolnikih s CIDP, ki so prejeli 4085 infuzij zdravila HyQvia.

Spodnja tabela prikazuje razvrstitev glede na organske sisteme po MedDRA (27.1) (SOC-System Organ Class in raven prednostnega profila).

Pogostnosti so bile ocenjene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V posameznih razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Pogostnosti neželenih učinkov zdravila na infuzijo, o katerih so poročali za bolnike, zdravljene z zdravilom HyQvia, v kliničnih študijah (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 epohe 1 in 161505) in pri spremljanju po dajanju na trg; pogostnost poročanja na bolnika in na infuzijo.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost na bolnika N = 228	Pogostnost na infuzijo N = 7287
Infekcijske in parazitske bolezni	Aseptični meningitis*	Neznana pogostnost	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost*	Neznana pogostnost	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	Glavobol	Zelo pogosti	Pogosti
	Omotica	Pogosti	Občasni
	Migrena	Pogosti	Občasni
	Parestezija	Pogosti	Občasni
	Pekoči občutek	Pogosti	Občasni
	Tremor	Pogosti	Redki
	Cerebrovaskularni insult in ishemična možganska kap	Občasni	Redki
Srčne bolezni	Sinusna tahikardija in tahikardija	Pogosti	Občasni
Žilne bolezni	Hipertenzija in povišanje krvnega tlaka	Zelo pogosti	Občasni
	Hipotenzija	Pogosti	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in	Dispneja	Pogosti	Redki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost na bolnika N = 228	Pogostnost na infuzijo N = 7287
mediastinalnega prostora			
Bolezni prebavil	Navzea	Zelo pogosti	Pogosti
	Bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu	Zelo pogosti	Občasni
	Driska	Zelo pogosti	Občasni
	Bruhanje	Zelo pogosti	Občasni
	Napihnenost v trebuhu	Pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja	Eritem	Pogosti	Občasni
	Pruritus	Pogosti	Občasni
	Izpuščaj ter eritematozni, makularni, makulopapularni in papularni izpuščaji	Pogosti	Občasni
	Urtikarija	Pogosti	Občasni
	Hiperhidroza	Pogosti	Redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija	Pogosti	Občasni
	Artralgija	Zelo pogosti	Občasni
	Nelagodje in bolečina v okončinah	Pogosti	Občasni
	Bolečina v hrbtu	Pogosti	Občasni
	Sklepna okorelost	Občasni	Občasni
	Mišično-skeletna bolečina v prsnem košu	Pogosti	Občasni
	Bolečina v dimljah	Pogosti	Redki
Bolezni sečil	Hemosiderinurija	Pogosti	Redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	• Lokalne reakcije (skupaj)	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	- Nelagodje na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, bolečina in občutljivost na mestu injiciranja	Zelo pogosti	Pogosti
	- Eritem na mestu infundiranja in eritem na mestu injiciranja	Zelo pogosti	Pogosti
	- Edem na mestu infundiranja, edem na mestu injiciranja, otekanje na mestu infundiranja, otekanje na mestu injiciranja in otekanje (lokalno)	Zelo pogosti	Pogosti
	- Pruritus na mestu infundiranja, pruritus na mestu injiciranja, pruritus na mestu vboda in vulvovaginalni pruritus	Zelo pogosti	Pogosti
	- Reakcija, povezana z infuzijo	Pogosti	Občasni
	- Podplutba na mestu infundiranja, podplutba na mestu injiciranja, hematoma na mestu infundiranja, hematoma na mestu injiciranja, krvavitev na mestu infundiranja in podplutba na mestu predrtja žile	Pogosti	Občasni
	- Reakcija na mestu infundiranja, reakcija na mestu injiciranja in reakcija na mestu vboda	Pogosti	Občasni
	- Skupek tkiva na mestu infundiranja, skupek tkiva na mestu injiciranja in vozlič na mestu injiciranja	Pogosti	Občasni
	- Razbarvanje mesta infundiranja	Pogosti	Občasni

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost na bolnika N = 228	Pogostnost na infuzijo N = 7287
	- Izpuščaj na mestu infundiranja in izpuščaj na mestu injiciranja	Pogosti	Občasni
	- Zatrđlina na mestu infundiranja in zatrđlina na mestu injiciranja	Pogosti	Občasni
	- Toplota na mestu infundiranja	Pogosti	Redki
	- Parestezija na mestu infundiranja in parestezija na mestu injiciranja	Pogosti	Redki
	- Vnetje na mestu infundiranja	Pogosti	Redki
	- Iztekanje na mestu infundiranja*	Neznana pogostnost	Neznana pogostnost
	Občutek vročine in pireksija	Zelo pogosti	Pogosti
	Bolezen, podobna gripi*	Neznana pogostnost	Neznana pogostnost
	Astenija, utrujenost, letargija in slabo počutje	Zelo pogosti	Pogosti
	Mrzlica	Pogosti	Občasni
	Edem, periferni edem in otekanje (sistemske)	Pogosti	Občasni
	Lokalizirani edem, periferno otekanje in kožni edem	Pogosti	Občasni
	Gravitacijski edem, edem genitalij, otekanje mod in vulvovaginalno otekanje	Pogosti	Občasni
Preiskave	Pozitiven direktni Coombsov test in pozitiven Coombsov test	Pogosti	Redki

* Neželeni dogodki iz spremljanja po dajanju na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Najpogostejše lokalne reakcije, opažene med glavnimi kliničnimi študijami, so bolečina na mestu infundiranja, eritem na mestu infundiranja in edem na mestu infundiranja. Večina lokalnih reakcij je bila blagih in samoomejenih. V študijah PID sta bila 2 resna primera lokalnih neželenih učinkov (bolečina na mestu infundiranja in oteklina na mestu infundiranja), v študijah CIDP pa so bili 4 resni primeri (ekstravazacija na mestu infundiranja, vnetje na mestu infundiranja, pruritus na mestu infundiranja in reakcija na mestu infundiranja). V študijah PID sta bila 2 primera prehodnega edema genitalij, od katerih je bil eden resen in je bil posledica difuzije zdravila z mesta infundiranja v trebuhu. V študijah CIDP je bil en primer blagega edema genitalij (oteklina penisa). Sprememb na koži, ki med klinično študijo ne bi izzvenele, niso opazili.

Pediatrična populacija

PID

V ključni študiji 160603 sta imela 2 od 24 pediatričnih bolnikov skupno raven protiteles anti-rHuPH20 v razmerju 1 : 160 ali več. Nihče ni imel nevtralizirajočih protiteles.

Prospektivna multicentrična študija 4. faze v Evropi je ocenila 42 pediatričnih preiskovancev (starih od 2 do < 18 let), ki so predhodno prejeli zdravljenje z imunoglobulini (študija 161504). Ugotovljeni niso bili nobeni novi pomisleki glede varnosti. Noben preiskovanec ni bil pozitiven (titer ≥ 160) na vezavo protiteles anti-rHuPH20. Ugotovljeno je bilo, da je zdravilo HyQvia varno in sprejemljivo za pediatrične preiskovance (od 2 do < 18 let) s PID.

Rezultati kliničnih študij nakazujejo podoben varnostni profil pri odraslih in pediatrični populaciji, vključno z naravo, pogostnostjo, resnostjo in reverzibilnostjo neželenih učinkov.

CIDP

Zdravila HyQvia niso ocenili v kliničnih študijah pri otrocih ali mladostnikih (od 0 do 18 let) s CIDP.

Starejši bolniki

Primarna imunodeficienca

Študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (EU 161302, ZDA 161406) sta vključevali 15 oziroma 77 starejših preizkušancev. Na splošno med udeleženci s PID, starejših od 65 let, in udeleženci, starimi med 18 in 65 let, niso opazili nobenih pomembnih razlik v varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Posledice prekomernega odmerjanja niso znane.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: humani imunoglobulini za ekstravaskularno aplikacijo, oznaka ATC: J06BA01.

Mehanizem delovanja

Komponenta IG 10 % zagotavlja terapevtski učinek tega zdravila. rHuPH20 pospeši širjenje in absorpcijo IG 10 %.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s široko paleto opsonizirajočih in nevtralizirajočih protiteles proti povzročiteljem nalezljivih bolezni. Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Ponavadi se pripravlja iz združene človeške plazme od najmanj 1000 darovanih enot. Porazdelitev podrazredov IgG je zelo podobna porazdelitvi teh podskupin v nativni človeški plazmi. Z ustreznimi odmerki polispecifičnega imunoglobulina lahko obnovimo nenormalno nizko koncentracijo IgG do normalnega razpona. Mehanizem delovanja pri drugih indikacijah, razen pri nadomestnem zdravljenju, ni v celoti pojasnjen, vendar vključuje imunomodulatorne učinke.

Rekombinantna humana hialuronidaza je topna rekombinantna oblika humane hialuronidaze, ki poveča permeabilnost subkutanega tkiva, tako da začasno depolimerizira hialuronan. Hialuronan je polisaharid, ki ga najdemo v medceličnem matriksu vezivnega tkiva. Depolimerizira ga naravno prisotni encim hialuronidaza. V nasprotju s stabilnimi strukturnimi komponentami intersticijskega matriksa se hialuronan zelo hitro pretvarja, z razpolovno dobo približno 0,5 dneva. rHuPH20 v zdravilu HyQvia deluje lokalno. Učinki hialuronidaze so reverzibilni in permeabilnost subkutanega tkiva se povrne v 24 do 48 urah.

Klinična učinkovitost in varnost

PID

Učinkovitost in varnost zdravila HyQvia je bila ocenjena v študiji 3. faze (160603) pri 83 bolnikih s PID. Bolniki, zdravljeni s tem zdravilom bodisi s tri- bodisi s štiritedenskimi presledki skupno 12 mesecev (po kratkem obdobju titriranja). Odmerek je temeljil na predhodnem zdravljenju z intravenskim IG 10 % (od 320 do 1000 mg/kg telesne mase/4 tedne) in je bil prilagojen posamezniku, tako da so bile zagotovljene zadostne ravni IgG skozi celo študijo.

Rezultati študije so pokazali stopnjo potrjenih akutnih resnih bakterijskih okužb na leto med zdravljenjem z zdravilom HyQvia 0,025 (zgornja meja enostranskega 99-% intervala zaupanja 0,046). Med dajanjem zdravila HyQvia je bila skupna stopnja okužb nižja kot v 3 mesecih intravenskega dajanja IG 10 %: točkovna ocena letne stopnje vseh okužb je bila 2,97 (95-% IZ: od 2,51 do 3,47) za zdravilo HyQvia in 4,51 (95-% IZ: od 3,50 do 5,69) za intravenske infuzije IG 10 %.

Pri skoraj vseh preiskovancih je bilo možno doseči enak presledek odmerjanja zdravila HyQvia kot pri intravenskem dajanju. Oseminsedemdeset (78) od 83 (94 %) preiskovancev je ohranilo enako tri-oz. štiritedensko odmerjanje, odmerjanje se je zmanjšalo v enem primeru iz štiritedenskega na tritedensko, v enem primeru iz štiritedenskega na dvotedensko in v enem primeru iz tritedenskega na dvotedensko (2 preiskovanca sta prekinila sodelovanje v obdobju titriranja).

Mediana mest infundiranja na mesec je bila za zdravilo HyQvia 1,09 in je nekoliko manjša od mediane mest infundiranja intravenskega IG 10 % v tej študiji (1,34) in bistveno manjša od mediane mest subkutanega dajanja IG 10 % (21,43).

Šestinšestdeset (66) bolnikov, ki so zaključili ključno študijo 3. faze, je sodelovalo v podaljšani študiji (160902) za oceno dolgoročne varnosti, prenašanja in učinkovitosti zdravila HyQvia pri PID. V obeh študijah je bila celotna skupna izpostavljenost bolnikov s PID 187,69 bolnikovih let; najdaljša izpostavljenost odraslih je bila 3,8 let, pri pediatričnih bolnikih pa 3,3 leta.

Študija 161302 (EU):

To neintervencijsko študijo o varnosti zdravila HyQvia po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom pri preizkušancih, zdravljenih z zdravilom HyQvia, so izvajali približno 6 let. V študijo je bilo vključenih skupno 111 odraslih preizkušancev. Povprečna starost populacije v študiji je bila 46,2 leta (standardni odklon (SD) = 14,69 leta), 14,2 % (n = 15) preizkušancev pa je bilo starih 65 let ali več. Več kot polovica preizkušancev je bila ženskega spola (n = 60, 56,6 %), od katerih jih je bilo 56,7 % v rodni dobi. Ta študija je potrdila znan varnostni profil zdravila HyQvia.

Študija 161406 (ZDA):

To neintervencijsko študijo o varnosti zdravila HyQvia po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom so izvajali približno 6 let. Vključili so približno 253 odraslih preizkušancev s primarno imunodeficienco (PID). Mediana starosti je bila 57,0 leta, 30,4 % (n = 77) preizkušancev je bilo starih 65 let ali več. 79,1 % (n = 200) preizkušancev je bilo ženskega spola, od katerih jih je bilo 22,5 % (n = 45) v rodni dobi. Ta študija je potrdila znan varnostni profil zdravila HyQvia.

CIDP

Študija 161403 (ADVANCE-1):

V multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji faze 3 so pri 132 odraslih preiskovancih s CIDP ocenili učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila HyQvia kot vzdrževalne terapije za preprečevanje ponovitve bolezni, ki omogoča samoaplikacijo celotnega terapevtskega odmerka na 2–4 tedne. V študijo so bili vključeni preiskovanci, stari ≥ 18 let (moški ali ženske) v času presejanja, ki so imeli dokumentirano diagnozo definitivne ali verjetne polinevropatije CIDP v skladu

z merili Evropske zveze nevroloških društev/Združenja za periferno živčevje (European Federation of Neurological Societies – EFNS/ Peripheral Nerve Society – PNS) iz leta 2010. Vsi primerni preiskovanci so se v preteklosti odzvali na zdravljenje z IgG (delna ali popolna odprava nevroloških simptomov in primanjkljajev) in so vsaj 12 tednov pred presejanjem prejeli stabilen odmerek zdravljenja z IVIg v odmernem razponu, ki ustreza kumulativnemu mesečnemu odmerku od 0,4 do 2,4 g/kg telesne mase, uporabljen intravensko. Primarni opazovani dogodek je bil delež oseb, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni, opredeljene kot povečanje za ≥ 1 točko glede na izhodiščno oceno pred zdravljenjem s.c. v dveh zaporednih prilagojenih ocenah invalidnosti zaradi vzroka in zdravljenja vnetne nevropatije (INCAT), pridobljenih v razmaku manj kot sedem dni. Analiza primarnega opazovanega dogodka z ustreznimi post-hoc strategijami za obravnavo vmesnih dogodkov in manjkajočih vrednosti rezultatov z uporabo večkratne imputacije je pokazala stopnjo ponovitve bolezni 15,5 % (95-odstotni IZ: 8,36, 26,84) v skupini z zdravilom HyQvia in 31,7 % (95-odstotni IZ: 21,96, 43,39) v skupini s placebom. Razlika v zdravljenju je bila -16,2 (95-odstotni IZ: -29,92, -1,27) v prid zdravila HyQvia v primerjavi s placebom.

Študija 161505 (ADVANCE-3):

Študija 161505 je bila dolgoročna multicentrična študija faze 3b subkutanega zdravljenja z zdravilom HyQvia pri odraslih preiskovancih s CIDP, ki so predhodno prejeli zdravilo HyQvia (ali placebo) v študiji 161403. Glavni cilj študije je bil zbrati dolgoročne podatke o varnosti, prenašanju in učinkovitosti (samo kot raziskovalni ukrepi) zdravila HyQvia v populaciji preiskovancev. V to študijo so se lahko vključili preiskovanci, ki so zaključili študijo 161403 epohe 1, brez poslabšanja CIDP. Vključenih in zdravljenih je bilo 85 preiskovancev, ki so zaključili študijo 161403 in izpolnjevali merila za izbor za študijo 161505. Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravilu HyQvia je bilo 31,1 meseca (razpon: od 0 do 77,3). Skupni čas izpostavljenosti je bil 219,9 bolnik leta. Rezultati varnosti so potrdili znani varnostni profil zdravila HyQvia in niso razkrili nobenih novih pomislekov glede varnosti. Med študijo je pri skupno 10 od 77 ocenjevanih preiskovancev prišlo do ponovitve CIDP. Šestmesečna in letna stopnja ponovitve bolezni je bila 0,023 oziroma 0,045.

Pediatrska populacija

PID

V ključnih študijah je bilo zdravilo HyQvia ocenjeno pri 24 pediatričnih bolnikih, vključno s 13 bolniki, starimi od 4 do <12 let, in 11 bolniki, starimi od 12 do <18 let, ki so bili zdravljeni do 3,3 leta, s splošno izkušnjo glede varnosti enakovredni 48,66 bolnik let (kakor je opisano v poglavju Klinična učinkovitost in varnost). Pomembnih razlik v farmakodinamičnih učinkih, učinkovitosti ali varnosti zdravila HyQvia med pediatričnimi bolniki in odraslimi bolniki niso opazili. Glejte poglavji 4.2 in 4.8.

To zdravilo so ocenili pri 42 pediatričnih preiskovancih (starih od 2 do < 18 let) v nenadzorovani multicentrični študiji 4. faze pri pediatričnih preiskovancih, ki so predhodno prejeli zdravljenje z imunoglobulini. Pri pediatričnih preiskovancih s PID niso odkrili nobenih novih pomislekov glede varnosti.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom HyQvia za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje PID kot modela za nadomestno zdravljenje. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

CIDP

Zdravila HyQvia niso ocenjevali v kliničnih študijah pri otrocih in mladostnikih (od 0 do 18 let) s CIDP.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po subkutanem dajanju zdravila HyQvia pri bolnikih s PID se najvišje serumske koncentracije IgG v krvnem obtoku pojavijo po približno 3 do 5 dneh.

IgG in kompleksi IgG se razgrajujejo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

PID

Farmakokinetika (PK) zdravila HyQvia je bila ocenjena v kliničnih študijah (160601, 160602 in 160603) pri bolnikih s PID, ki so bili stari 12 let in več. Podatki iz kliničnih študij PID kažejo, da se lahko najnižje serumske koncentracije IgG ohranjajo s shemo odmerjanja od 320 do 1000 mg/kg telesne mase/4 tedne, ki se daje v tri-ali štiritedenskih presledkih.

Rezultati farmakokinetike so predstavljeni v spodnji preglednici skupaj s podatki za intravensko dajanje IG 10 %, ki so bili dobljeni v isti študiji.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri zdravila HyQvia v primerjavi z intravenskim dajanjem IG 10 %

Parameter	HyQvia Mediana (95-odstotni IZ) N = 60	IVIG 10 % Mediana (95-odstotni IZ) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 - 11,2)	10,1 (9,5 - 10,9)
AUC na teden [g*dni/l]	90,52 (83,8 - 98,4)	93,9 (89,1 - 102,1)
T _{max} [dni]	5,0 (3,3 - 5,1)	0,1 (0,1 - 0,1)
Navidezni očistek ali očistek [ml/kg/dan]	1,6 (1,4 - 1,79)	1,4 (1,2 - 1,4)
Končna razpolovna doba [dni]	45,3 (41,0 - 60,2)	35,7 (32,4 - 40,4)

CIDP

Farmakokinetični profil zdravila HyQvia v klinični študiji (161403) pri bolnikih s CIDP, starih 18 let in več, ni bil ocenjen v celoti. V študiji so bile ocenjene zgolj vrednosti skupnega IgG v serumu. Na splošno so v obdobjih zdravljenja z zdravilom HyQvia ravni skupnega IgG v serumu ostale stabilne. Pri preiskovancih, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni in so prešli na IVIg (n = 6), so bile najnižje serumske vrednosti skupnega IgG med obdobji zdravljenja z zdravilom HyQvia ali IVIg prav tako stabilne.

Srednje vrednosti skupnega IgG v serumu pri CIDP so bile za približno 40 % višje kot pri PID.

Pediatrična populacija

PID

V klinični študiji zdravila HyQvia niso ugotovili razlik v najnižjih plazemskih koncentracijah IgG med pediatričnimi bolniki in odraslimi bolniki.

CIDP

Zdravila HyQvia niso ocenjevali v kliničnih študijah pri otrocih in mladostnikih (od 0 do 18 let) s CIDP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulini so normalne sestavine v človeškem telesu.

Varnost IG 10 % so dokazali v več predkliničnih študijah. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso izvedljive zaradi indukcije razvoja protiteles proti heterolognim beljakovinam in njihove interference.

Dolgoročne študije na živalih za vrednotenje kancerogenega ali mutagenega potenciala rHuPH20 niso bile opravljene. Pri miših, kuncih in opicah vrste *cynomolgus*, izpostavljenih protitelesom, ki se vežejo na rHuPH20 in vrstno specifično hialuronidazo, niso opazili neželenih učinkov na plodnost. Pri budrah moškega in ženskega spola, ki so bile cepljene, da so se tvorila protitelesa proti hialuronidazi, so opazili reverzibilno neplodnost. Vendar protitelesa proti hialuronidazi niso vplivala na razmnoževanje po imunizaciji pri miših, kuncih, ovcah in opicah vrste *cynomolgus*. Učinki protiteles, ki se vežejo na rHuPH20, na plodnost pri ljudeh niso znani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala humanega polispecifičnega imunoglobulina (IG 10 %)

glicin
voda za injekcije

Viala rekombinantne humane hialuronidaze (rHuPH20)

natrijev klorid
dinatrijev fosfat
humani albumin
dinatrijev edetat
kalcijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravilo shranjujte pri temperaturi nad +8 °C in pod +25 °C do 3 mesece. Po shranjevanju na sobni temperaturi ga ne shranjujte v hladilniku. Zdravilo zavrzite po 3 mesecih ali po izteku roka uporabnosti, odvisno od tega, kaj nastopi prej.

Datum odstranitve iz hladilnika je treba zapisati na škatlo.

Ne zamrzujte.

Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala humanega polispecifičnega imunoglobulina (IG 10 %)

25, 50, 100, 200 ali 300 ml raztopine v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (iz bromobutilne gume).

Viala rekombinantne humane hialuronidaze (rHuPH20)

1,25; 2,5; 5; 10 ali 15 ml raztopine v viali (iz stekla vrste I) z zamaškom (iz klorobutilne gume).

Velikost pakiranja:

Ena viala IG 10 % in ena viala rHuPH20 v enoti z dvema vialama.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo morate zdravilo segreti na sobno temperaturo. Ne uporabljajte grelnih naprav, vključno z mikrovalovnimi pečicami.

IG 10 % je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali blede rumena raztopina. rHuPH20 je bistra, brezbarvna raztopina.

To zdravilo sestavljata 2 viali. Obe viali pred dajanjem vizualno preglejte glede spremenjene barve in prisotnosti delcev. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo delce.

Ne stresajte.

Komponent zdravila HyQvia pred uporabo ne zmešajte.

rHuPH20 ne odvezemajte iz vial s pomočjo pripomočkov za dostop v vialo z odzračevanjem.

Pri pripravi zdravila HyQvia in dajanju zdravila uporabljajte aseptično tehniko. Če je za doseganje zelenega odmerka infuzije potrebna več kot ena viala zdravila IG 10 % ali rHuPH20, IG 10 % in/ali rHuPH20 pred dajanjem pripravite ločeno v primernih vsebnikih za tekočine. Delno uporabljene vialo morate zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/840/001

EU/1/13/840/002

EU/1/13/840/003

EU/1/13/840/004

EU/1/13/840/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. maj 2013

Datum podaljšanja: 8. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom na trg (kjer je primerno) ali uporabo zdravila HyQvia se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalna gradiva so namenjena zagotavljanju ustreznega zaporedja dajanja zdravila HyQvia in njegovih pomožnih snovi, da se zmanjša tveganje za napako pri dajanju zdravila pri bolnikih, ki se zdravijo v domačem okolju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo HyQvia trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo HyQvia, dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva/na voljo naslednje izobraževalno gradivo:

- **izobraževalno gradivo za zdravnike**
- **paket izobraževalnih gradiv za bolnike**

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- vodnik za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce:

- informacije o zdravilu HyQvia, vključno z odobreno indikacijo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila;
- podroben opis postopkov dajanja za infundiranje zdravila HyQvia s črpalko na brizgo in s peristaltično infuzijsko črpalko z vključenimi nasveti, ki jih je treba poudariti pri vsakem koraku postopka;
 - ustrezna priprava in dajanje zdravila HyQvia (tj. infuzija vial rekombinantne humane hialuronidaze (HY) pred vialo humanega normalnega imunoglobulina 10 % (IG));
 - upoštevanje aseptične tehnike;
 - prepoznavanje zgodnjih znakov in simptomov možnih neželenih učinkov (npr. lokalne reakcije na mestu infundiranja, preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa) in ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru pojava reakcij, vključno s tem, kdaj se obrniti na zdravstvenega delavca;
- bolniki in/ali njihovi skrbniki bodo pozvani, da zdravstvenemu delavcu, ki jih usposablja, pokažejo, da lahko sami uspešno dajejo zdravilo HyQvia. Pravilne tehnike je treba redno preverjati;
- pomen poročanja neželenih učinkov, kot so reakcije, povezane z infundiranjem, in preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike:

- navodilo za uporabo
- vodnik za bolnika/skrbnika
- dnevnik zdravljenja za bolnika
- **Vodnik za bolnika/skrbnika:**
 - podroben opis pravilne priprave in tehnike dajanja zdravila HyQvia po korakih;

- podroben opis za samoaplikacijo, infundiranje zdravila HyQvia s črpalko na brizgo in s peristaltično infuzijsko črpalko;
 - opis možnih tveganj, povezanih z uporabo zdravila HyQvia, in sicer: lokalne reakcije na mestu infundiranja in preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa (znaki in simptomi);
 - priporočila za obvladovanje možnih neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z zdravilom HyQvia, in kdaj se obrniti na zdravstvenega delavca;
 - pomen poročanja neželenih učinkov skupaj z navodili za poročanje;
 - spletna stran omogoča interaktivne animacije, ki vodijo bolnike skozi zaporedje dajanja.
- **Dnevnik zdravljenja za bolnika:**
 - zagotovljen bo dnevnik infuzij, z namenom beleženja časa, datuma, odmerka, lokacije mesta infundiranja in morebitnih reakcij, ki se pojavijo;
 - dnevnik infuzij bo vključeval tudi opis previdnostnih ukrepov, potrebnih za zmanjšanje možnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo zdravila HyQvia;
 - dnevnik infuzij bo pomagal olajšati redno spremljanje bolnikovega zdravstvenega stanja in služil kot pomoč pri pogovoru z zdravstvenimi delavci.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (2,5 G; 5 G; 10 G; 20 G IN 30 G)

1. IME ZDRAVILA

HyQvia 100 mg/ml raztopina za infundiranje za subkutano uporabo
humani polispecifični imunoglobulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Viala humanega polispecifičnega imunoglobulina: 100 mg/ml, od tega vsaj 98 % IgG
Največja vsebnost imunoglobulina A (IgA): 140 mikrogramov/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala humanega polispecifičnega imunoglobulina: glicin, voda za injekcije.

Viala rekombinantne humane hialuronidaze: humana hialuronidaza. Natrijev klorid, natrijev fosfat, humani albumin, dinatrijev etilendiamintetraacetat, kalcijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje za subkutano uporabo

1 viala humanega polispecifičnega imunoglobulina

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 viala rekombinantne humane hialuronidaze

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

Ne zmešajte obeh vial pred uporabo.

Najprej infundirajte rekombinantno humano hialuronidazo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravilo shranjujte pri temperaturi nad +8 °C in pod +25 °C do 3 mesece. Po shranjevanju na sobni temperaturi ga ne shranjujte v hladilniku. Zdravilo zavrzite po 3 mesecih ali po izteku roka uporabnosti, odvisno od tega, kaj nastopi prej.

Datum odstranitve iz hladilnika je treba zapisati na škatlo.

Ne zamrzujte.

Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Dunaj, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

HyQvia 100 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI HUMANEGA POLISPECIFIČNEGA IMUNOGLOBULINA
(5 G, 10 G, 20 G IN 30 G)****1. IME ZDRAVILA**

HyQvia 100 mg/ml infuzija za subkutano uporabo
humani polispecifični imunoglobulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Imunoglobulin: 100 mg/ml, od tega vsaj 98 % IgG
Največja vsebnost imunoglobulina A (IgA): 140 mikrogramov/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

glicin, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

infuzija za subkutano uporabo
1 viala
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
30 g/300 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo

Infundirajte kot 2. komponento.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA
IN POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Dunaj, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/840/002 5 g/50 ml

EU/1/13/840/003 10 g/100 ml

EU/1/13/840/004 20 g/200 ml

EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI HUMANEGA POLISPECIFIČNEGA IMUNOGLOBULINA (2,5 G)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

HyQvia 100 mg/ml infuzija za subkutano uporabo
humani polispecifični imunoglobulin
samo za s.c. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Infundirajte kot 2. komponento.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 g/25 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

**NALEPKA NA VIALI REKOMBINANTNE HUMANE HIALURONIDAZE
(2,5 ML/5 ML/10 ML/15 ML)**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Infuzija za subkutano uporabo za HyQvia
hialuronidaza
samo za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Infundirajte kot 1. komponento.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI REKOMBINANTNE HUMANE HIALURONIDAZE (1,25 ML)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Infuzija za subkutano uporabo za HyQvia
hialuronidaza
samo za s.c. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Infundirajte kot 1. komponento.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,25 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

HyQvia 100 mg/ml raztopina za infundiranje za subkutano uporabo humani polispecifični imunoglobulin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo HyQvia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo HyQvia
3. Kako uporabljati zdravilo HyQvia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila HyQvia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo HyQvia in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo HyQvia

Zdravilo HyQvia vsebuje 2 raztopini za infundiranje (kapalno infuzijo) pod kožo (subkutana ali s.c. infuzija). Na voljo je v pakiranju, ki vsebuje:

- eno vialo humanega polispecifičnega imunoglobulina 10 % (učinkovina)
- eno vialo rekombinantne humane hialuronidaze (snov, ki pripomore k prehodu humanega polispecifičnega imunoglobulina 10 % v kri).

Humani polispecifični imunoglobulin 10 % spada v skupino zdravil, ki jim pravimo "humani polispecifični imunoglobulini". Imunoglobuline imenujemo tudi protitelesa in so prisotna v krvi zdravih oseb. Protitelesa so del imunskega sistema (naravne telesne obrambe) in pomagajo telesu v boju proti okužbam.

Kako zdravilo HyQvia deluje

Rekombinantna humana hialuronidaza je beljakovina, ki imunoglobulinom, ki se infundirajo (s kapanjem) pod kožo, olajša prehod v krvni obtok.

Viala imunoglobulinov je bila pripravljena iz krvi zdravih oseb. Imunoglobuline proizvaja imunski sistem človeškega telesa. Telesu pomagajo v boju proti okužbam, ki jih povzročajo bakterije in virusi, ali pa ohranjajo ravnovesje v imunskem sistemu (tako imenovana imunomodulacija). To zdravilo deluje na enak način kot imunoglobulini, ki so naravno prisotni v krvi.

Za kaj uporabljamo zdravilo HyQvia

Nadomestno zdravljenje pri odraslih in otrocih (0–18 let)

Zdravilo HyQvia se uporablja za bolnike s šibkim imunskim sistemom, ki nimajo dovolj protiteles v svoji krvi in ki so dovzetni za pogoste okužbe, vključno z naslednjimi skupinami:

- bolniki s prirojeno nezmožnostjo ali zmanjšano zmožnostjo tvorbe protiteles (primarno imunska pomanjkljivostjo),
- bolniki s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami zaradi oslabljenega imunskega sistema, ki je posledica drugih stanj ali zdravljenj (sekundarna imunska pomanjkljivost).

Redni in zadostni odmerki zdravila HyQvia lahko zvišajo nenormalno nizke ravni protiteles v vaši krvi na normalne ravni (nadomestno zdravljenje).

Imunomodulacijska terapija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (od 0 do 18 let)

Zdravilo HyQvia se uporablja pri odraslih bolnikih, otrocih in mladostnikih (od 0 do 18 let) s kronično vnetno demielinizacijsko poliradikulonevropatijo (CIDP), obliko avtoimunske bolezni. Za CIDP je značilno kronično vnetje perifernih živcev, ki povzroča mišično oslabelost in/ali odrevenelost predvsem v nogah in rokah. Domneva se, da telesu lasten obrambni sistem napade periferne živce ter povzroči poškodbe in vnetje živcev. Imunoglobulini, prisotni v zdravilu HyQvia, naj bi pomagali zaščititi živce pred poškodbami zaradi imunskega sistema.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo HyQvia

Ne injicirajte ali infundirajte zdravila HyQvia

- če ste alergični na imunoglobuline, hialuronidazo, rekombinantno hialuronidazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6, "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"),
- če imate v krvi protitelesa proti imunoglobulinu A (IgA), ki so lahko posledica pomanjkljivosti IgA. Ker zdravilo HyQvia vsebuje IgA v sledovih, se lahko pri vas pojavi alergijska reakcija,
- v žilo (intravensko) ali v mišico (intramuskularno).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila HyQvia se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- ▶ Pred zdravljenjem obvestite zdravnika ali zdravstvenega delavca, če za vas velja katera koli od spodaj naštetih okoliščin:
- Vi ali vaš otrok ste morda alergični na imunoglobuline, čeprav tega ne veste. Alergijske reakcije, kot so nenaden padec krvnega tlaka ali anafilaktični šok (nenaden padec krvnega tlaka z drugimi simptomi, kot so otekanje žrela, oteženo dihanje in kožni izpuščaj), so redke, vendar do njih lahko pride tudi, če prej niste imeli težav s podobnim zdravljenjem. Pri pomanjkljivosti IgA s protitelesi proti IgA je večje tveganje za alergijske reakcije. Znaki ali simptomi teh redkih alergijskih reakcij so med drugim:
 - omotica, vrtoglavica ali omedlevica,
 - kožni izpuščaj ali srbenje, otekanje v ustih ali žrelu, oteženo dihanje, sopenje,
 - nenormalen srčni utrip, bolečine v prsnem košu, pomodrele ustnice ali prsti na rokah ali nogah,
 - zamegljen vid.
- ▶ Če med infuzijo opazite katerega koli od zgoraj navedenih znakov, morate nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro. Presodila bosta, ali je potrebno zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta infundirala rekombinantno humano hialuronidazo (HY), čemur bo sledilo počasno infundiranje imunoglobulina (IG) in vas bosta tekom prve infuzije natančno opazovala, da vidita, ali se pojavijo kakršne koli alergijske reakcije, ter vas nemudoma zdravila.

- Zdravnik bo posebej pozoren, če imate prekomerno telesno težo, ste starejši, imate sladkorno bolezen, ste bili dlje časa nepokretni, imate visok krvni tlak, imate zmanjšan volumen krvi (hipovolemijo), imate težave s krvnimi žilami (žilne bolezni), imate povečano nagnjenost k strjevanju krvi (trombofilija ali trombotične epizode) ali imate bolezen oz. stanje, zaradi katerega je vaša kri gostejša (hiperviskozna kri). V teh okoliščinah lahko imunoglobulini povečajo tveganje za srčni infarkt (miokardni infarkt), možgansko kap, krvne strdke v pljučih (pljučna embolija) ali za zamašitev krvne žile v nogah, čeprav le zelo redko.
 - ▶ Če med infuzijo opazite katerega koli od teh znakov in simptomov, vključno z oteženim dihanjem, bolečino, otekanjem okončin in bolečino v prsnem košu, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, da se odloči, ali naj zmanjša hitrost infuzije ali infuzijo popolnoma ustavi.

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta med infuzijami natančno opazovala, da bosta lahko takoj odkrila in zdravila morebitne trombembolične dogodke.

- To zdravilo boste prejemali v velikih odmerkih 1 dan ali 2 dni, če imate krvno skupino A, B ali AB in osnovno vnetno bolezen. V teh okoliščinah so pogosto poročali, da imunoglobulini povečujejo tveganje za razgradnjo rdečih krvničk (hemoliza).
- V povezavi z zdravljenjem z imunoglobulini lahko pride do vnetja membran, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (sindrom aseptičnega meningitisa).
 - ▶ Če po infuziji opazite katerega od teh znakov in simptomov, vključno s hudim glavobolom, otrdelostjo vratu, zaspanostjo, vročino, fotofobijo, slabostjo in bruhanjem, o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Zdravnik se bo odločil, ali so potrebne nadaljnje preiskave in ali je mogoče nadaljevati z uporabo zdravila HyQvia.

Hitrost infundiranja

Zelo pomembna je ustrezna hitrost infundiranja tega zdravila. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta svetovala glede ustrezne hitrosti infundiranja, ko si boste zdravilo HyQvia infundirali doma (glejte poglavje 3, "**Kako uporabljati zdravilo HyQvia**").

Spremljanje med infundiranjem

Določeni neželeni učinki so pogostejši, če:

- zdravilo HyQvia uporabljate prvič,
- ste prej prejemali drug imunoglobulin, ki ste ga sedaj zamenjali z zdravilom HyQvia,
- je od zadnjega prejema zdravila HyQvia preteklo več časa (npr. več kot 2 ali 3 presledki med infuzijami).
 - ▶ V takšnih primerih vas bodo med prvo infuzijo in v uri po končani infuziji natančno spremljali.

V vseh drugih primerih vas bodo spremljali med infuzijo in vsaj 20 minut po prvih nekaj infuzijah zdravila HyQvia.

Zdravljenje doma

Pred začetkom zdravljenja doma morate določiti skrbnika. Vi in vaš skrbnik se bosta usposobila za prepoznavanje zgodnjih znakov neželenih učinkov, zlasti alergijskih reakcij. Skrbnik vam bo pomagal paziti na možne neželene učinke. Med infundiranjem morate biti pozorni na zgodnje znake neželenih učinkov (za podroben opis glejte poglavje 4, "**Možni neželeni učinki**").

- ▶ Če se neželeni učinki pojavijo, morate vi ali vaš skrbnik nemudoma prekiniti infundiranje in poklicati zdravnika.

- Če se pri vas pojavi hud neželen učinek, morate vi ali vaš skrbnik nemudoma poiskati nujno medicinsko pomoč.

Širjenje lokaliziranih okužb

Zdravila HyQvia ne infundirajte v okuženo oz. rdeče, oteklo področje kože ali v njegovo bližino zaradi nevarnosti širjenja okužbe.

V kliničnih študijah niso opazili dolgotrajnih (kroničnih) sprememb kože. O vseh primerih dolgotrajnega vnetja, vozličev ali vnetja, ki se pojavi na mestu infundiranja in traja dlje kot nekaj dni, morate obvestiti zdravnika.

Učinek na krvne preiskave

Zdravilo HyQvia vsebuje številna različna protiteles in nekatera od njih lahko vplivajo na krvne preiskave (serološke preiskave).

- Zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom HyQvia pred vsako krvno preiskavo.

Informacije o izvornem materialu zdravila HyQvia

Humani polispecifični imunoglobulin 10 % zdravila HyQvia in humani serumski albumin (sestavina rekombinantne humane hialuronidaze) sta pripravljena iz človeške plazme (tekočega dela krvi). Kadar se zdravila pripravljajo iz človeške krvi ali plazme, se z določenimi postopki preprečuje prenos okužb na bolnike. Sem sodijo:

- skrbna izbira darovalcev krvi in plazme, s čimer želimo zagotoviti, da so izključene osebe, ki bi lahko bile prenašalci okužb,
- preiskave vsake darovane enote in združene plazme na viruse in druge okužbe.

Izdelovalci teh zdravil kri in plazmo tudi obdelata, da se virusi inaktivirajo ali odstranijo. Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa okužbe. To se nanaša tudi na doslej še neznane ali porajajoče se viruse in druge vrste okužb.

Postopki, uporabljeni pri izdelavi zdravila HyQvia, štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV) in virusa hepatitisa B in C, in proti virusoma brez ovojnice, virusu hepatitisa A in parvovirusu B19.

Imunoglobulini verjetno niso bili povezani z okužbami z virusom hepatitisa A in parvovirusom B19 zaradi zaščitne vloge protiteles proti tema povzročiteljema, ki so v zdravilu HyQvia.

- Zelo priporočljivo je, da si vsakič, ko prejmete odmerek zdravila HyQvia, v dnevnik zdravljenja zabeležite naslednje podatke:
 - ime zdravila,
 - datum infuzije zdravila,
 - serijo zdravila in
 - injicirani volumen, hitrost infundiranja in število mest infundiranja ter njihov položaj.

Otroci in mladostniki

Nadomestno zdravljenje

Za otroke in mladostnike (od 0 do 18 let) veljajo enake indikacije, odmerki in pogostnost infundiranja kot za odrasle.

Imunomodulacijska terapija pri bolnikih s CIDP

Varnost in učinkovitost zdravila HyQvia pri otrocih in mladostnikih (od 0 do 18 let) s CIDP nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo HyQvia

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Cepljenje

Zdravilo HyQvia lahko zmanjša učinkovitost nekaterih virusnih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam (živa virusna cepiva). Zato morate po prejemanju zdravila HyQvia počakati do 3 mesece, preden prejmete določena cepiva. Po prejemanju zdravila HyQvia boste mogoče morali počakati do 1 leta, preden lahko prejmete cepivo proti ošpicam.

- Zdravnika ali medicinsko sestro, ki vas cepita, obvestite o zdravljenju z zdravilom HyQvia.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Podatki o učinkih dolgoročne uporabe rekombinantne humane hialuronidaze na nosečnost, dojenje in plodnost so omejeni. Zdravilo HyQvia se sme uporabljati pri nosečnicah in doječih materah samo po posvetu z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih se lahko med zdravljenjem z zdravilom HyQvia pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica ali siljenje na bruhanje (navzea), ki bi lahko vplivali na njihovo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Če pride do takšnih učinkov, morate vi ali vaš otrok počakati, da ti prenehajo, preden spet nadaljujete z izvajanjem teh dejavnosti. Z zdravnikom se posvetujte o morebitnih neželenih učinkih, ki so se pojavili pri vas ali vašem otroku.

Zdravilo HyQvia vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje od 5,0 do 60,5 mg natrija (glavna sestavina jedilne/namizne soli) v vsaki viali rekombinantne humane hialuronidaze zdravila HyQvia. To je enakovredno od 0,25 do 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe. Komponenta IG 10 % pravzaprav ne vsebuje natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo HyQvia

Pri uporabi tega zdravila HyQvia natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo HyQvia se infundira pod kožo (subkutano ali s.c. dajanje).

Zdravljenje z zdravilom HyQvia bo uvedel vaš zdravnik ali medicinska sestra. Ko boste prvih nekaj infuzij prejeli pod zdravniškim nadzorom in boste vi (in/ali vaš skrbnik) ustrezno usposobljena, vam bo zdravnik lahko dovolil, da se začnete zdraviti sami doma. Skupaj z zdravnikom bosta presodila, ali lahko zdravilo HyQvia uporabljate doma. Z zdravilom HyQvia se ne začnite zdraviti doma, dokler ne prejmete vseh navodil.

Odmerjanje

Nadomestno zdravljenje

Zdravnik bo preračunal pravilni odmerek za vas na osnovi vaše telesne mase, predhodno prejetih zdravljenj in vašega odziva na zdravljenje. Priporočeni začetni odmerek je takšen, da zagotovi od 400 do 800 mg učinkovine na kg telesne mase na mesec. Na začetku boste prejeli četrtno tega odmerka v enotedenskih presledkih. Odmerek se bo pri naslednjih infuzijah postopno povečeval do velikih odmerkov v tri-do štiritedenskih presledkih. Morda vam bo zdravnik priporočil razdelitev večjega odmerka, tako da se ga da sočasno na 2 mesti. Zdravnik vam lahko tudi spremeni odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Imunomodulacijska terapija

Vaš zdravnik bo izračunal ustrezen odmerek za vas glede na morebitno predhodno zdravljenje in vaš odziv na zdravljenje. Zdravljenje se običajno začne 1–2 tedna po zadnji infuziji imunoglobulinov (z subkutanim dajanjem) z izračunanim tedenskim ekvivalentnim odmerkom. Vaš zdravnik lahko prilagodi odmerek in pogostost glede na vaš odziv na zdravljenje.

Če je največji dnevni odmerek presežen (> 120 g) ali če ne prenašate infuzijskega volumna imunoglobulina, se lahko odmerek razdeli in daje več dni, pri čemer je treba zaradi ustrezne absorpcije med posameznimi odmerki počakati od 48 do 72 ur, hkrati pa tudi ustrezno razdeliti dajanje hialuronidaze.

Začetek zdravljenja

Zdravljenje bosta uvedla zdravnik ali medicinska sestra z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z oslabljenim imunskim sistemom (imunsko pomanjkljivostjo) in CIDP pri usmerjanju bolnikov pri zdravljenju doma. Med infundiranjem in še najmanj 1 uro po njem vas bodo natančno opazovali, da vidijo, kako prenašate zdravilo. Na začetku bosta zdravnik ali medicinska sestra uporabila majhno hitrost infundiranja, nato pa jo bosta postopno povečevala med prvim in naslednjimi infundiranjmi. Ko bosta zdravnik ali medicinska sestra ugotovila pravi odmerek in hitrost infundiranja za vas, vam bosta lahko dovolila, da se začnete zdraviti sami doma.

Zdravljenje doma

Zdravila HyQvia ne uporabljajte doma, dokler od zdravstvenega delavca ne prejmete navodil in usposabljanja.

Poučili vas bodo o:

- (aseptičnih) tehnikah infundiranja, ki preprečujejo vdor bolezenskim povzročiteljem,
- uporabi infuzijske črpalke ali pripomočka za injiciranje (če sta potrebna),
- vodenju dnevnika zdravljenja in
- ukrepih v primeru, da nastopijo hudi neželeni učinki.

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila glede odmerka, hitrosti infundiranja in urnika infundiranja zdravila HyQvia tako, da vam bo zdravljenje pomagalo.

Priporočene hitrosti infundiranja IG 10 % na mesto infundiranja so naslednje:

Interval/minute	Bolniki < 40 kg		Bolniki ≥ 40 kg	
	Prvi 2 infuziji (ml/uro/mesto infundiranja)	Naslednje 2–3 infuzije (ml/uro/mesto infundiranja)	Prvi 2 infuziji (ml/uro/mesto infundiranja)	Naslednje 2–3 infuzije (ml/uro/mesto infundiranja)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Preostanek infuzije	80	160	240	300

Zgoraj navedene hitrosti infundiranja veljajo za eno mesto infundiranja. Če bolnik potrebuje 2 ali 3 mesta za infundiranje, se lahko hitrost infundiranja ustrezno prilagodi (tj. podvoji ali potroji glede na največjo hitrost infundiranja črpalke).

Če zdravilo izteka na mestu infundiranja

Zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, ali bi bila za vas primernejša igla druge velikosti. Vsako spremembo velikosti igle mora nadzorovati lečeči zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila HyQvia, kot bi smeli

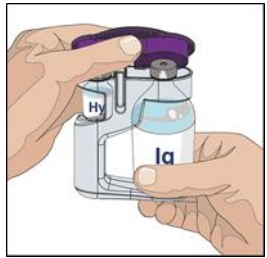
Če menite, da ste uporabili večji odmerek zdravila HyQvia, kot bi smeli, se čimprej posvetujte s svojim zdravnikom.

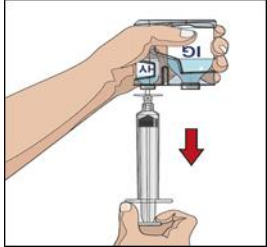
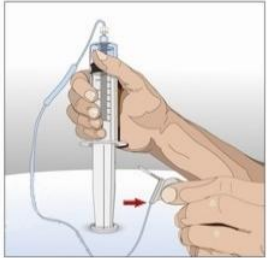
Če ste pozabili uporabiti zdravilo HyQvia

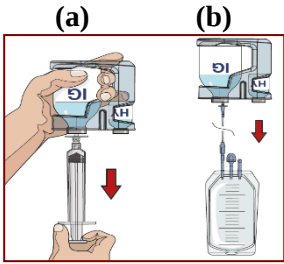
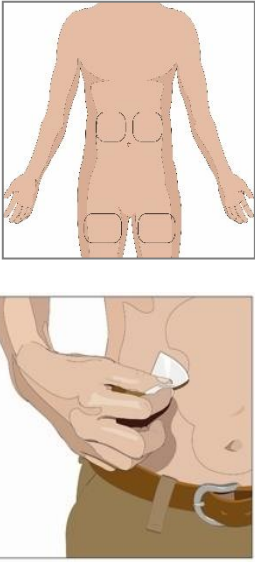
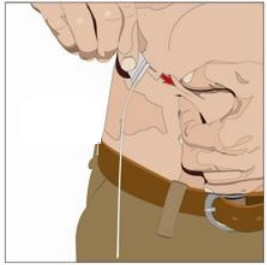
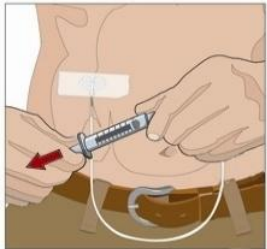
Ne infundirajte dvojnega odmerka zdravila HyQvia, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če menite, da ste pozabili odmerek, se čimprej posvetujte s svojim zdravnikom.

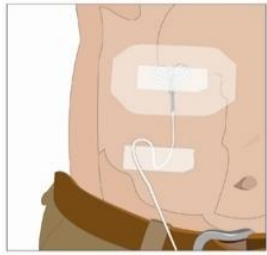
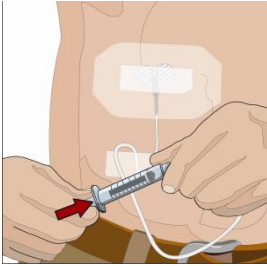
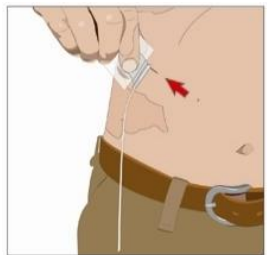
Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Sledi podrobno navodilo za uporabo.

1. Vzemite zdravilo HyQvia iz škatle: • Počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo. To lahko traja do 60 minut. Ne uporabljajte grelnih naprav, vključno z mikrovalovnimi pečicami. • Zdravila HyQvia ne segrevajte ali stresajte. • <i>Pred uporabo na vsaki viali zdravila HyQvia preverite naslednje:</i> • Datum izteka roka uporabnosti: Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti. • Barva: - o Raztopina rekombinantne humane hialuronidaze mora biti bistra in brezbarvna. - o Raztopina humanega polispecifičnega imunoglobulina 10 % mora biti bistra in brezbarvna ali blede rumena. - o Ne uporabljajte tekočin, ki so motne ali vsebujejo delce. • Zaporka: Vijolična zaščitna zaporka je na enoti z dvema vialama. Zdravila ne uporabite, če nima zaporka.	
2. Zberite vse pripomočke: Zberite vse <i>pripomočke</i> za infundiranje. To so: enota(e) z dvema vialama zdravila HyQvia, infuzijske potrebsčine (komplet subkutanih injekcijskih igel, vsebnik z raztopino (vreča ali brizga), sterilen prozoren obliž in trak, cevje za črpalko, naprava za prenos, brizge, gaza in trak), posoda za ostre predmete, črpalka, dnevnik zdravljenja in drugi pripomočki, če so potrebni.	
3. Pripravite čisto delovno površino.	
4. Umijte si roke: Roke si temeljito umijte. Na površino položite zbrane pripomočke in jih odprite po navodilu zdravstvenega delavca.	
5. Odprite enoto(e) z dvema vialama zdravila HyQvia: • Odstranite vijolični zaščitni zaporki in se prepričajte, da so odstranjene modre zaporka na vialah. V nasprotnem primeru ročno odstranite modre zaporka, da odkrijete zamaška vial. • Komponento z rekombinantno humano hialuronidazo zdravila HyQvia na prenos pripravite tako, tako da obrišete zamašek vsake viala z alkoholnim tamponom, če je tako določeno, in pustite, da se posuši na zraku (vsaj 30 sekund).	

6. Pripravite vialo rekombinantne humane hialuronidaze (HY): • Vzemite manjšo sterilno injekcijsko brizgo iz ovojnine in jo nataknete na neprezračevano konico ali injekcijsko iglo (pripomoček). • Povlecite bat in manjšo brizgo napolnite z zrakom do količine, ki je enaka količini rekombinantne humane hialuronidaze v viali (vialah) HY. • Snemite zaporko igle/neprezračevanega pripomočka za prenos. • Uvedite konico igle/neprezračevanega pripomočka za prenos v sredino zamaška viale ter enakomerno potisnite. Ves zrak potisnite v vialo. • Vialo obrnite na glavo z iglo/neprezračevanim pripomočkom za prenos, pritrjenim na vialo. Konica brizge bo obrnjena gor. • Vso vsebino rekombinantne humane hialuronidaze povlecite v brizgo. • Ponovite 6. korak, če za vaš odmerek potrebujete več kot eno vialo rekombinantne humane hialuronidaze. • Če je možno, združite vso količino rekombinantne humane hialuronidaze za celoten odmerek IgG v isto brizgo. • Konico brizge usmerite navzgor in odstranite morebitne zračne mehurčke tako, da konico brizge usmerite navzgor in s prsti narahlo potrkate po brizgi. Počasi in previdno potisnite bat, da odstranite morebitno prisoten zrak.	
7. Pripravite komplet injekcijske igle z rekombinantno humano hialuronidazo (HY): Če za dovajanje (HY) uporabljate potisno metodo: • Pritrdite brizgo, napolnjeno z rekombinantno humano hialuronidazo, na komplet injekcijske igle. • Potisnite bat manjše brizge, da odstranite zrak in iglo do metuljčka napolnite z rekombinantno humano hialuronidazo. • <i>Opomba:</i> Zdravstveni delavec vam bo morda priporočil uporabo priključka "Y" (za več kot eno mesto infundiranja) ali drugačno konfiguracijo cevk črpalke. Če za dovajanje (HY) uporabljate metodo črpalke: • Pritrdite brizgo, napolnjeno z rekombinantno humano hialuronidazo (HY), na cevko črpalke in pritrdite komplet injekcijske igle. • Potisnite bat brizge (velikost se lahko razlikuje zaradi večjega volumna), da odstranite zrak ter napolnite cevko črpalke in iglo do metuljčka z rekombinantno humano hialuronidazo.	

8. Pripravite vialo humanega polispecifičnega imunoglobulina 10 %: • Komponento z imunoglobulinom 10 % zdravila HyQvia na prenos pripravite tako, tako da obrišete zamašek vsake viale z novim alkoholnim tamponom, če je tako določeno, in pustite, da se posuši na zraku (vsaj 30 sekund). • Humani polispecifični imunoglobulin 10 % zdravila HyQvia lahko infundirate bodisi, - o z združevanjem vial v večjo brizgo (a) ali v infuzijsko vrečo (b) po navodilih zdravstvenega delavca, odvisno od uporabljene črpalke, bodisi - o neposredno iz vial IG. V vialo humanega polispecifičnega imunoglobulina 10 % uvedite konico prezračevanega cevja črpalke ali konico in prezračevalno injekcijsko iglo. Napolnite infuzijsko cevje črpalke in ga odložite, dokler ne infundirate rekombinantne humane hialuronidaze. • Če za celoten odmerek potrebujete več kot eno vialo, predrite naslednje vialo, ko končate z dajanjem prve vialo.	
9. Pripravite črpalko: Pri pripravi črpalke upoštevajte navodila izdelovalca.	
10. Pripravite mesto infundiranja: • Izberite mesto(a) infundiranja bodisi na sredini ali zgornjem delu trebuha bodisi na stegnu. Glejte sliko položajev mest infundiranja. - o Izberite mesta na nasprotnih straneh telesa, če ste prejeli navodilo za infundiranje v dve mesti za odmerke nad 600 ml. - o Če uporabljate tri mesta, naj bodo mesta vsaj 10 cm narazen. • Izognite se koščenim področjem, vidnim žilam, brazgotinam in vsem vnetim ali okuženim področjem. • Mesta infundiranja menjajte tako, da pri naslednji infuziji izberete mesto na nasprotni strani telesa. • Mesto infundiranja očistite z alkoholno krpico, če vam je tako naročil zdravstveni delavec. Počakajte, da se mesto posuši (vsaj 30 sekund).	
11. Vbodite injekcijsko iglo: • Snemite pokrovček injekcijske igle. Z dvema prstoma odločno primite in stisnite vsaj 2 do 2,5 cm kože. • S hitrim gibom iglo uvedite naravnost v kožo do metuljčka pod kotom 90 stopinj. Metuljček igle mora plosko ležati na koži. • Iglo pritrdite s sterilnim trakom. • Ponovite ta korak, če uporabljate še drugo ali tretje mesto infundiranja.	Pravokotno na kožo 
12. Pred začetkom infundiranja preverite ustreznost namestitve igle, če vam je tako naročil zdravstveni delavec.	

13. Injekcijsko iglo pritrdite na kožo: • Iglo(e) potrdite tako, da jo (jih) prekrijete s sterilnim prozornim obližem. • Med infuzijo občasno preverite mesto(a) infundiranja, da se komplet injekcijske igle ni premaknil in da ne pušča.	
14. Aplikirajte infuzijo rekombinantne humane hialuronidaze: Če uporabljate več kot eno mesto, vsebino enakomerno razdelite med mesti. Če za dovajanje HY uporabljate potisno metodo: • Počasi potisnite bat manjše injekcijske brizge z rekombinantno humano hialuronidazo z začetno hitrostjo na mesto infundiranja približno 1 do 2 ml na minuto, ki jo povečujete, kolikor jo lahko prenašate. Če za dovajanje HY uporabljate metodo s črpalko: • Če uporabljate črpalko, jo pripravite tako, da infundira rekombinantno humano hialuronidazo z začetno hitrostjo na mesto infundiranja približno 60 do 120 ml/uro/mesto, ki jo povečujete, kolikor jo lahko prenašate.	
15. Infundirajte humani polispecifični imunoglobulin 10 %: Po infuziji celotne vsebine manjše brizge (rekombinantne humane hialuronidaze), izvlecite brizgo iz priključka kompleta injekcijske igle/cevke črpalke. Na vsebnik /vialo z IG namestite cevko črpalke ali na komplet injekcijske igle namestite večjo brizgo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom 10 %. Humani polispecifični imunoglobulin 10 % infundirajte s črpalko s hitrostjo, ki jo je določil zdravstveni delavec, in začnite infundiranje.	
16. Ko je infuzija končana, cevko črpalke izperite po navodilu zdravstvenega delavca: • Če vam je zdravstveni delavec tako naročil, na cevko črpalke/komplet igle priključite vrečo raztopine natrijevega klorida, da potisnete humani polispecifični imunoglobulin 10 % do metuljčka igle.	
17. Snemite komplet injekcijske igle: • Komplet injekcijske igle snemite tako, da razrahljate obliž na vseh robovih. • Metuljčka igle povlecite naravnost gor in ven. • Na mesto vboda previdno položite majhen kosček gaze, ki ga prekrijte z zaščitno oblogo. • Iglo(e) odvrzite v posodo za ostre predmete. - o Posodo za ostre predmete odstranite po navodilih na posodi ali se obrnite na zdravstvenega delavca.	

18. Zabeležite infuzijo: • Odlepите nalepko z viala zdravila HyQvia, na kateri je navedena serija zdravila in datum izteka roka uporabnosti, ter jo nalepite v dnevnik zdravljenja. • Zapišite datum, uro, mesto(a) infundiranja (kar vam bo v pomoč pri menjavi mest) in morebitne reakcije po vsaki infuziji. • Neuporabljenе zdravilo v viali ter pripomočke za enkratno uporabo zavrzite po navodilu zdravstvenega delavca. • Po zdravnikovih navodilih se dogovorite za kontrolne obiske.	
---	--

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Določeni neželeni učinki, kot so glavobol, mrzlica ali telesne bolečine, se lahko zmanjšajo z zmanjšanjem hitrosti infundiranja.

Resni neželeni učinki

Infuzije zdravil, kot je HyQvia, lahko občasno privedejo do resnih, vendar redkih alergijskih reakcij. Lahko se pojavi nenaden padec krvnega tlaka in v posameznih primerih, anafilaktični šok. Zdravniki se zavedajo teh možnih neželenih učinkov, zato vas bodo spremljali tekom prvih infuzij in po njih. Običajni znaki in simptomi so: omotica, vrtoglavica ali omedlevica, kožni izpuščaj ali srbenje, otekanje v ustih ali žrelu, oteženo dihanje, sopenje, nenormalen srčni utrip, bolečine v prsnem košu, pomodrele ustnice ali prsti na rokah ali nogah, zamegljen vid.

Če med infuzijo opazite katerega koli od navedenih znakov, morate nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Če uporabljate zdravilo HyQvia doma, morate dati infuzijo v prisotnosti določenega skrbnika, ki vam bo pomagal prepoznati alergijske reakcije, prekiniti infuzijo in po potrebi poklicati pomoč.

Glejte poglavje 2 tega navodila za uporabo o tveganju alergijskih reakcij in uporabi zdravila HyQvia doma.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 infuzij):

Lokalne reakcije na mestu infundiranja (vključuje vse spodaj navedene reakcije na mestu infundiranja). Te reakcije običajno izzvenijo v nekaj dneh.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več največ 1 od 10 infuzij):

- glavobol
- slabost (navzea)
- reakcije na mestu infundiranja, vključno z bolečino, nelagodjem, občutljivostjo, rdečino, oteklino in srbečico
- občutek vročine, povišana telesna temperatura
- šibkost (astenija), utrujenost (fatigacija), pomanjkanje energije (letargija) in splošno slabo počutje (bolehnost)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 infuzij):

- omotica
- migrena
- občutki, kot so otrplost, ščemenje, mravljinčenje (parestezija)
- hitro utripanje srca (tahikardija)

- visok krvni tlak (hipertenzija)
- bolečina/občutljivost v trebuhu
- napihnjenost v trebuhu (abdominalna raztegnitev)
- driska
- bruhanje
- rdečina kože (eritem)
- izpuščaj
- srbečica (pruritus)
- srbeči izpuščaj (koprivka)
- bolečina v mišicah (mialgija)
- bolečina v sklepih (artralgija)
- bolečina v hrbtu
- bolečina v okončinah (vključno z nelagodjem v okončinah)
- mišično-skeletna bolečina v prsnem košu
- sklepna okorelost
- reakcije na mestu infundiranja (kot so razbarvanje, podplutbe, rdečina (hematom), krvavitev (hemoragija), predrtje krvnih žil, skupek tkiva (vozlič), zatrdlina, oteklina (edem), mrzlica, pekoč občutek, izpuščaj)
- otekanje genitalij

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 infuzij):

- tresenje (tremor)
- možganska kap
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- oteženo dihanje (dispneja)
- bolečina v dimljah
- rjavi urin (hemosiderinurija)
- čezmerno znojenje (hiperhidroza)
- vnetje na mestu infundiranja
- toplota na mestu infundiranja
- občutki, kot so otrplost, ščemenje, mravljinčenje na mestu infundiranja (parestezija na mestu infundiranja)
- pozitiven rezultat Coombsovega testa

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- vnetje membran, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- iztekanje na mestu infundiranja
- bolezen, podobna gripi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila HyQvia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo lahko vzamete iz hladilnika za do 3 mesece in ga shranjujete pri temperaturi nad +8 °C in pod +25 °C. Po shranjevanju na sobni temperaturi ga ne shranjujte v hladilniku. Zdravilo zavržite po 3 mesecih ali po izteku roka uporabnosti, odvisno od tega, kaj nastopi prej.

Datum odstranitve iz hladilnika zapišite na škatlo.

Ne stresajte.

Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da sta raztopini motni ali vsebujeta delce ali usedlino.

Po odprtju zavržite neporabljeno raztopino v vialah.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo HyQvia

Zdravilo HyQvia je enota z dvema vialama, ki vsebujeta:

- raztopino rekombinantne humane hialuronidaze (1. korak zdravila HyQvia/infundirajte kot prvo komponento) in
- raztopino humanega polispecifičnega imunoglobulin 10 % (2. korak zdravila HyQvia/infundirajte kot drugo komponento).

Vsebina posamezne viala je opisana v nadaljevanju:

1. Rekombinantna humana hialuronidaza

Ta viala vsebuje rekombinantno humano hialuronidazo.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, natrijev fosfat, humani albumin, dinatrijev edetat, kalcijev klorid in voda za injekcije (glejte tudi poglavje 2, "**Zdravilo HyQvia vsebuje natrij**").

2. Humani polispecifični imunoglobulin 10 %

En ml raztopine v tej viali vsebuje 100 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina, od tega je najmanj 98 % imunoglobulina G (IgG).

Učinkovina HyQvia je humani polispecifični imunoglobulin. Zdravilo vsebuje imunoglobulin A (IgA) v sledovih (največ 140 mikrogramov/ml, v povprečju 37 mikrogramov).

Drugi sestavini v tej viali sta glicin in voda za injekcije.

Izgled zdravila HyQvia in vsebina pakiranja

HyQvia 100 mg/ml raztopina za infundiranje za subkutano uporabo (za infundiranje pod kožo)

Zdravilo HyQvia je na voljo v pakiranju, ki vsebuje:

- eno stekleno vialo rekombinantne humane hialuronidaze in

- eno stekleno vialo humanega polispecifičnega imunoglobulina 10 %.

Rekombinantna humana hialuronidaza je bistra in brezbarvna raztopina.

Humani polispecifični imunoglobulin 10 % je bistra in brezbarvna ali blede rumena raztopina.

Na voljo so naslednja pakiranja:

Rekombinantna humana hialuronidaza	Humani polispecifični imunoglobulin 10 %	
Volumen (ml)	Beljakovine (g)	Volumen (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.