

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

HyQvia är en enhet med två injektionsflaskor bestående av en injektionsflaska med humant normalt immunglobulin (immunglobulin 10 % eller IG 10 %) och en injektionsflaska med rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20).

Humant normalt immunglobulin (SCIg)*

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin	100 mg
(renhet på minst 98 % IgG)	

Varje injektionsflaska med 25 ml innehåller 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller 5 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller 10 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller 20 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska med 300 ml innehåller 30 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

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

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

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

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

Det maximala innehållet av IgA är 140 mikrogram/ml.

*Tillverkas av plasma från humana blodgivare.

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

En ml innehåller:

Rekombinant humant hyaluronidas	160 enheter
---------------------------------	-------------

Varje injektionsflaska med 1,25 ml innehåller 200 enheter rekombinant humant hyaluronidas.

Varje injektionsflaska med 2,5 ml innehåller 400 enheter rekombinant humant hyaluronidas.

Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller 800 enheter rekombinant humant hyaluronidas.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 1 600 enheter rekombinant humant hyaluronidas.

Varje injektionsflaska med 15 ml innehåller 2 400 enheter rekombinant humant hyaluronidas.

Hjälpämnen med känd effekt:

- Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

rHuPH20 är ett renat glykoprotein på 447 aminosyror som framställts i äggstocksceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) genom rekombinant DNA-teknik.

- Natrium (som klorid och som fosfat)

Det totala natriuminnehållet i rekombinant humant hyaluronidas är 4,03 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

IG 10 % är en klar eller lätt opalskimrande och färglös eller svagt gul lösning. Lösningen har ett pH på 4,6 till 5,1 och en osmolalitet på 240 till 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 är en klar, färglös lösning. Lösningen har ett pH på 6,5 till 8,0 och en osmolalitet på 290 till 350 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi till vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- Primära immunbristsjukdomar (PID) med försämrad antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).
- Sekundära immunbristsjukdomar (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visad specifik antikroppsbrist (PSAF)* eller en IgG serumnivå på < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppbära åtminstone en 2-faldig ökning av IgG-antikroppstiter för pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Immunmodulerande behandling till vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år) vid:

- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP) som underhållsbehandling efter initiering med IVIG.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas under tillsyn av en läkare med erfarenhet av behandling av immunologiska sjukdomar.

Läkemedlet ska administreras subkutant. Dosen och doseringen är beroende av indikationen.

Dosen kan behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på farmakokinetik (FK) och kliniskt svar. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justering hos patienter med undervikt eller övervikt. Följande dosregimer ges som riktlinje.

Dosering

Substitutionsterapi vid primära immunbristsjukdomar (PID)

Patienter som tidigare inte har behandlats med immunglobulinterapi

Den dos som krävs för att uppnå ett dal-IgG-värde på 6 g/l är i storleksordningen 0,4 till 0,8 g/kg kroppsvikt per månad. Dosintervallet för att upprätthålla steady state-nivåerna varierar från 2 till 4 veckor.

IgG-dalvärden bör mätas och utvärderas tillsammans med förekomsten av infektioner. För att minska infektionsfrekvensen kan det vara nödvändigt att öka dosen och sikta mot högre IgG-dalvärden (> 6 g/l).

När behandlingen initieras rekommenderas att behandlingsintervallen för de första infusionerna förlängs gradvis från en 1 dos per vecka upp till en dos var 3:e eller 4:e vecka. Den kumulativa dosen av IG 10 % ska delas upp i veckodoser enligt de schemalagda behandlingsintervallen för HyQvia.

Patienter som tidigare har behandlats med intravenöst immunglobulin (IVIG)

Patienter som byter direkt från IVIG eller som tidigare har fått en IVIG-dos som kan användas som referens bör få läkemedlet i samma dos och med samma frekvens som den IVIG-behandling de fått tidigare. Om patienten tidigare har fått en 3-veckorsdosregim kan intervallet ökas till 4 veckor genom att administrera ekvivalent veckodos.

Patienter som tidigare har behandlats med subkutant immunglobulin (SCIG)

Den initiala dosen av läkemedlet är densamma som för SCIG-behandling men kan justeras till 3- eller 4-veckorsintervall. Den första infusionen ska ges en vecka efter den sista behandlingen med tidigare immunglobulin.

Substitutionsterapi vid sekundära immunbristsjukdomar (SID)

Den rekommenderade dosen är 0,2 till 0,4 g/kg var 3:e till 4:e vecka.

Lägsta IgG-nivåer ska mätas och bedömas tillsammans med förekomst av infektion. Dosen bör anpassas efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En dosökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion; en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Immunmodulerande behandling vid CIDP

Innan behandlingen påbörjas ska ekvivalent veckodos beräknas genom att dividera den planerade dosen med det planerade dosintervallet i veckor. Det typiska doseringsintervallet för HyQvia är 3 till 4 veckor. Den rekommenderade subkutana dosen är 0,3 till 2,4 g/kg kroppsvikt per månad, administrerat vid 1 eller 2 tillfällen under 1 eller 2 dagar.

Patientens kliniska svar bör vara den primära faktorn vid dosjustering. Dosen kan behöva anpassas för att uppnå önskat kliniskt svar. Vid klinisk försämring kan dosen ökas till det rekommenderade maxvärdet på 2,4 g/kg per månad. Om patienten är kliniskt stabil kan dosminskning behöva göras regelbundet för att se huruvida patienten har fortsatt behov av IG-behandling.

För att säkerställa patientens tolerabilitet tills full dos uppnåtts rekommenderas ett upptrappningsschema som möjliggör gradvis ökning av dosen över tid. Under upptrappningsschemat måste den beräknade HyQvia-dosen och rekommenderade dosintervallet följas för den första och andra infusionen. För patienter som tolererar de första 2 infusionerna väl kan, enligt den behandlande läkarens bedömning, efterföljande infusioner administreras genom att gradvis öka dosen och dosintervallet, med beaktande av volymen och den totala infusionstiden. Accelererad upptrappning kan övervägas om patienten tolererar de subkutana infusionsvolymerna och de första 2 infusionerna. Doser som är mindre än eller lika med 0,4 g/kg kan administreras utan upptrappning, förutsatt att patientens tolerans är acceptabel.

Patienter måste vara stabila på IVIG*. Innan behandling med läkemedlet inleds ska den ekvivalenta veckodosen beräknas genom att dividera den sista IVIG-dosen med IVIG-dosintervallet i veckor. Startdosen och doseringsfrekvensen är samma som patientens tidigare IVIG-behandling. Det vanligaste doseringsintervallet för HyQvia är 4 veckor. För patienter med mindre frekvent IVIG-dosering (större intervall än 4 veckor) kan doseringsintervallet konverteras till 4 veckor samtidigt som samma månatliga ekvivalenta IgG-dos bibehålls.

Som visas i tabellen nedan ska den första beräknade veckodosen (1:a infusionen) administreras 2 veckor efter den sista IVIG-infusionen. En vecka efter den första dosen ska nästa ekvivalenta

veckodos (2:a infusionen) administreras. En upptrappningsperiod kan ta upp till 9 veckor (tabell 1), beroende på doseringsintervallet och tolerabiliteten.

**(Variationer i doseringsintervallet på upp till ± 7 dagar eller i månatlig ekvivalent dosmängd på upp till ± 20 % mellan patientens IgG-infusioner anses vara en stabil dos.)*

Tabell 1: Rekommenderat upptrappningsschema för IVIG till HyQvia-infusionsdos

Vecka*	Infusionsnummer	Dosintervall	Exempel för 100 g var 4:e vecka
1	Ingen infusion		
2	1:a infusionen	1 veckasdos	25 g
3	2:a infusionen	1 veckasdos	25 g
4	3:e infusionen	2 veckorsdos	50 g
5	Ingen infusion		
6	4:e infusionen	3 veckorsdos	75 g
7	Ingen infusion		
8	Ingen infusion		
9	5:e infusionen	4 veckorsdos	100 g (full dos nådd)

* 1:a infusionen börjar 2 veckor efter den sista IVIG-dosen.

På en given infusionsdag ska den maximala infusionsvolymen inte överskrida 1 200 ml för patienter som väger ≥ 40 kg eller 600 ml för < 40 kg. Om den maximala dagliga dosgränsen överskrids eller om patienten inte tolererar infusionsvolymen kan dosen administreras över flera dagar. Dosen delas då upp och ges med 48 till 72 timmars mellanrum för att tillåta absorption av infusionsvätska vid infusionsstället/-ställena. Dosen kan administreras på upp till 3 infusionsställen med en maximal infusionsvolym på 600 ml per ställe (eller så mycket som tolereras). Om tre ställen används får högst 400 ml administreras per ställe.

Pediatrisk population

Substitutionsterapi

Doseringsschemat till barn och ungdomar (0 till 18 år) är detsamma som för vuxna. Doseringen baseras på kroppsvikt och justeras efter det kliniska utfallet. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Immunmodulerande behandling

Doseringsschemat för barn och ungdomar (0 till 18 år) är detsamma som för vuxna. Doseringen baseras på den beräknade ekvivalenta veckodosen och justeras efter det kliniska utfallet. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

Läkemedlet är endast avsett för subkutan användning, administrera det inte intravenöst.

Varje injektionsflaska IG 10 % levereras med lämplig motsvarande mängd rHuPH20 (se avsnitt 6.5). Hela innehållet i injektionsflaskan med rHuPH20 ska administreras, oavsett om hela innehållet i injektionsflaskan med IG 10 % administreras.

De 2 komponenterna i läkemedlet måste administreras efter varandra genom samma subkutana nål. Börja med rHuPH20 följt av IG 10 %.

Exempel: Patienten ordineras 110 gram (g) HyQvia: Det kräver 3 injektionsflaskor på 30 g och 1 injektionsflaska på 20 g för den totala dosen 110 g/1 100 ml av IG 10 %-komponenten i HyQvia. Volymen av rHuPH20 är $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Om dosen är större än 120 g kan HyQvia

administreras över flera dagar i uppdelade doser med 48 till 72 timmar mellan doserna för att tillåta absorption av infusionsvätska vid infusionsstället/-ställena.

Läckage vid infusionsstället kan förekomma under eller efter subkutan administrering av immunglobulin, inklusive HyQvia. Överväg användning av längre nålar (12 mm eller 14 mm) och/eller fler än ett infusionsställe. Alla ändringar avseende nålstorlek måste övervakas av behandlande läkare.

Behandling i hemmet

Om subkutan infusion av HyQvia används vid behandling i hemmet ska behandlingen inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av att instruera patienter i hembehandling. Patienten eller en vårdare måste instrueras i infusionsteknik, hur man använder en infusionspump eller sprutpump, hur man för infusionsdagbok över behandlingarna, hur man känner igen möjliga allvarliga biverkningar och vilka åtgärder som måste vidtas i händelse sådana inträffar.

HyQvia kan administreras i en hel terapeutisk dos på upp till 3 infusionsställena upp till var 4:e vecka. Justera frekvensen och antalet infusionsställena med hänsyn till volym, total infusionstid och tolerabilitet så att patienten får samma veckovisa ekvivalenta dos. Om en patient missar en dos ska den missade dosen administreras snarast möjligt och därefter ska de schemalagda behandlingarna återupptas efter vad som är tillämpligt.

Enhetsassisterad infusion

IG 10 %-komponenten ska infunderas med hjälp av pump. rHuPH20 kan ges som bolusinjektion eller infunderas med hjälp av pump. En nål med storleken 24 gauge kan behövas för att tillåta patienter att infundera med flödeshastigheter på 300 ml/timme/infusionsställe. Emellertid kan nålar med mindre diameter användas, om långsammare flödeshastigheter är acceptabla. För injektionsflaskan med 1,25 ml rHuPH20 ska en nål med storleken 18 till 22 gauge användas för att dra upp innehållet i injektionsflaskan för att undvika att proppen trycks in eller skärs sönder. För alla andra storlekar på injektionsflaskor kan en nål eller uppdragningskanyl (spike) användas för att dra upp injektionsflaskans innehåll.

Infusionsställe

Föreslagna infusionsställena för infusion av läkemedlet är mellersta eller övre delen av buken samt låren. Om 2 ställen används ska de båda infusionsställena vara på motsatta sidor av kroppen. Om tre ställen används ska de ligga minst 10 cm från varandra. Undvik benutskott och områden med ärr. Produkten ska inte infunderas vid eller runt ett infekterat eller akut inflammerat område eftersom det finns risk för spridning av en lokal infektion. Undvik minst 5 cm från naveln.

Infusionshastighet

Komponenten rHuPH20 bör administreras med en konstant hastighet och administreringshastigheten för IG 10 % bör inte ökas över de rekommenderade hastigheterna, i synnerhet inte när patienten precis har börjat behandlingen med HyQvia.

Först infunderas hela dosen rHuPH20 med en hastighet på 1 till 2 ml/minut (eller 60 ml/timme till 120 ml/timme) per infusionsställe eller enligt vad som tolereras. Inom 10 minuter efter att rHuPH20 administrerats, påbörja infusionen av hela dosen av IG 10 % per infusionsställe via samma subkutana nålset.

Följande infusionshastigheter för IG 10 % rekommenderas per infusionsställe.

Tabell 2: Rekommenderade infusionshastigheter för IG 10 % per infusionsställe

Intervall/minuter	Patienter < 40 kg		Patienter ≥ 40 kg	
	Första 2 infusionerna (ml/timme/ infusionsställe)	Följande 2-3 infusioner (ml/timme/ infusionsställe)	Första 2 infusionerna (ml/timme/ infusionsställe)	Följande 2-3 infusioner (ml/timme/ infusionsställe)
10 minuter	5	10	10	10
10 minuter	10	20	30	30
10 minuter	20	40	60	120
10 minuter	40	80	120	240
Resterande infusion	80	160	240	300

Om patienten tolererar de första infusionerna med full dos per ställe och maximal hastighet kan en ökad hastighet på påföljande infusioner övervägas enligt läkarens och patientens bedömning.

Anvisningar om hantering och beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

HyQvia får inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

Överkänslighet mot den aktiva substansen (IgG) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt vid sällsynta fall av IgA-brist när patienten har antikroppar mot IgA.

Känd systemisk överkänslighet mot hyaluronidas eller rHuPH20.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Om HyQvia av misstag administreras i ett blodkärl kan patienten drabbas av en chock.

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 ska följas. Patienter måste övervakas under hela infusionsperioden, i synnerhet patienter som börjar med behandlingen.

Vissa biverkningar kan förekomma oftare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten har bytts ut eller när det har varit ett långt intervall sedan föregående infusion.

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom följande:

- Infundera produkten långsamt i början (se avsnitt 4.2).
- Se till att patienterna övervakas noggrant för eventuella symtom under infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med normalt humant globulin, patienter som bytt från en annan produkt eller om det har gått lång tid sedan den senaste infusionen ska övervakas under den första infusionen och den första timmen därefter, så att eventuella tecken på biverkningar kan upptäckas.

Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administreringen.

När behandlingen ges i hemmet ska det finnas stöd från en annan ansvarig person som kan behandla biverkningar eller som kan tillkalla hjälp om en allvarlig biverkning skulle uppstå. Patienter som självbehandlas i hemmet och/eller deras vårdare ska också ha utbildats i att upptäcka tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner.

Vid biverkningar måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningarnas typ och svårighetsgrad. Chock ska behandlas enligt gällande medicinska riktlinjer.

Inga kroniska förändringar i huden har observerats i kliniska studier. Patienter ska påminnas om att rapportera alla kroniska inflammationer, knutor eller inflammationer som förekommer på infusionsstället och varar i mer än några dagar.

Överkänslighet mot IG 10 %

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan i synnerhet inträffa i mycket sällsynta fall hos patienter med anti-IgA-antikroppar, som ska behandlas med särskild försiktighet. Patienter med anti-IgA-antikroppar, för vilka behandling med SCIG-produkter är det enda alternativet, ska behandlas med HyQvia endast under noggrann medicinsk övervakning.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin inducera ett blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin.

- Om en patient löper hög risk för allergiska reaktioner ska läkemedlet endast administreras där det finns tillgång till livsuppehållande vård vid livshotande reaktioner.
- Patienterna ska informeras om tidiga tecken på anafylaxi/överkänslighet (utslag, pruritus, allmän urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning och hypotoni).
- Beroende på hur allvarlig den associerade reaktionen är och på den medicinska praxisen, kan förebyggande medicinering förhindra den här typen av reaktioner.
- Om det förekommer kända anafylaktiska reaktioner eller allvarlig överkänslighet mot humana immunglobuliner ska detta noteras i patientjournalen.

Överkänslighet mot rHuPH20

Vid minsta misstanke om allergiska eller anafylaxiliknande reaktioner efter administrering av rHuPH20 måste infusionen avbrytas omedelbart och vid behov ska medicinsk standardbehandling administreras.

Immunogenicitet för rHuPH20

Utveckling av icke-neutraliserande antikroppar och neutraliserande antikroppar mot rHuPH20-komponenten har rapporterats hos patienter som fått HyQvia i kliniska studier. Det finns risk för att sådana antikroppar kan korsreagera med endogent hyaluronidas, som är känt för att uttryckas i testiklarna, epididymis och sperma hos vuxna män. Det är okänt om dessa antikroppar kan ha någon klinisk signifikans hos människor (se avsnitt 4.8).

Tromboemboli

Arteriella och venösa tromboemboliska händelser, inklusive myokardiell infarkt, stroke, djup ventrombos och lungemboli har förknippats med användningen av immunglobuliner. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade innan de använder immunglobuliner. Försiktighet ska iaktas för patienten med redan föreliggande riskfaktorer för tromboemboliska händelser (till exempel hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och

patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Övervaka för tecken och symtom på trombos och kontrollera blodets viskositet hos patienter som löper risk för hyperviskositet. Trombos kan också inträffa i frånvaro av kända riskfaktorer.

Patienter ska informeras om första symtom på tromboemboliska händelser, inklusive andfåddhet, smärta och svullnad i extremitet, fokala neurologiska bortfall samt bröstsmärta och ska rådask att kontakta läkare omedelbart vid symtomdebut.

Hemolytisk anemi

Immunoglobulinprodukter innehåller antikroppar mot blodgrupper (t.ex. A, B, D) som kan agera som hemolysiner. Dessa antikroppar binds till erytrocytepitoper (RBC) ett positivt direkt antiglobulintest [DAT, (Coombs test)] och kan i sällsynta fall orsaka hemolys. Mottagare av immunoglobulinprodukter ska övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på hemolys.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med IVIG- och SCIG-behandling. Symtomen debuterar i regel några timmar upp till 2 dagar efter immunoglobulinbehandlingen. Patienterna ska informeras om de första symtomen som omfattar svår huvudvärk, stel nacke, dåsighet, feber, ljuskänslighet, illamående och kräkningar. Utsättande av immunoglobulinbehandling kan medföra remission av AMS inom några dagar utan följd tillstånd. Studier av cerebrospinalvätska är ofta positiva för pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan förekomma med högre frekvens i samband med IVIG-behandling i höga doser (2 g/kg). Enligt rapporter efter godkännandet för försäljning observerades inget tydligt förhållande mellan AMS och högdosbehandling. En högre incidens av AMS sågs hos kvinnor.

Interferens med serologisk testning

Efter infusion av immunoglobuliner kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener (t.ex. A, B, D) kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. det direkta antiglobulintestet (DAT, direkt Coombs test).

Infusion av immunoglobulinprodukter kan leda till falskt positiva resultat i analyser som förlitar sig på detektion av β -D-glukaner för att diagnostisera svampinfektion. Effekten kan kvarstå i flera veckor efter infusion av produkten.

Överförbara agens

Humant normalt immunoglobulin och humant serumalbumin (stabilisator för rHuPH20) framställs av human plasma. Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av human blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva metoder för inaktivering/eliminering av virus har använts under tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av human blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och för icke-höljeförsedda virus som hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk bevisning för att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och man tror också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Natriuminnehåll

IG 10 %-komponenten är näst intill "natriumfri". rHuPH20 innehåller följande mängd (mg) natrium per injektionsflaska:

1,25 ml innehåller 5,0 mg natrium.

2,5 ml innehåller 10,1 mg natrium.

5 ml innehåller 20,2 mg natrium.

10 ml innehåller 40,3 mg natrium.

15 ml innehåller 60,5 mg natrium.

Detta motsvarar 0,25–3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för en vuxen.

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsbeaktanden gäller för både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader minska effekten av levande försvagade virusvacciner, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Vänta minst 3 månader efter administrering av läkemedlet innan patienten vaccineras med levande försvagade virusvacciner. Om det rör sig om mässling kan försämrat anslag kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Pediatrisk population

Angivna interaktioner gäller för både vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för att använda detta läkemedel vid graviditet hos människa har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier och läkemedlet bör därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar.

Nio kvinnor som någon gång behandlats med HyQvia ingick i en prospektiv, okontrollerad multicenterstudie i form av ett graviditetsregister efter godkännande för försäljning (studie 161301). Av de 8 graviditeterna med kända utfall föddes 8 levande barn med normala APGAR-poäng. Inga specifika komplikationer förekom under värdarbetet eller förlossningen. Inga biverkningar rapporterades ha någon koppling till det här läkemedlet. Fyra (4) mödrar testades för anti-rHuPH20-bindande eller neutraliserande antikroppar och inga antikroppar upptäcktes.

Immunglobulinprodukter har visat sig passera genom placenta, i ökande utsträckning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att några skadliga effekter under graviditeten, på fostret eller det nyfödda barnet kan förväntas.

Studier av utvecklings- och reproduktionstoxikologi har genomförts med rHuPH20 på möss och kaniner. Inga biverkningar med avseende på graviditet och fosterutveckling förknippades med anti-rHuPH20-antikroppar. I dessa studier överfördes moderns antikroppar mot rHuPH20 till

avkomman i livmodern. Effekterna av antikropparna mot rHuPH20-komponenten i det här läkemedlet på embryo- eller fosterutveckling hos människa är för närvarande inte kända (se avsnitt 5.3).

Amning

Immunoglobuliner utsöndras i bröstmjolk och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som tar sig in i kroppen via slemhinnor. Ett spädbarn i graviditetsregistret (studie 161301) ammad. Inga biverkningar rapporterades ha någon koppling till tidigare eller pågående behandling med HyQvia.

Fertilitet

Det finns för närvarande inga kliniska säkerhetsdata för det här läkemedlet avseende fertilitet.

Klinisk erfarenhet av immunoglobuliner visar att det inte finns några förväntade skadliga effekter från IG 10 % på fertiliteten.

Djurstudier tyder inte på potential för direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av rHuPH20 i doser som används för att underlätta administrering av IG 10 % (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats av vissa biverkningar förknippade med det här läkemedlet, t.ex. yrsel (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa går över innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

IG 10 %

Biverkningar som frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- och/eller korsryggen kan inträffa emellanåt.

I sällsynta fall kan humana normala immunoglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat sig vara överkänslig vid tidigare administrering.

Lokala reaktioner vid infusionsställena: svullnad, ömhet, rodnad, induration, lokal värmekänsla, klåda, blåmärken och utslag kan förekomma ofta.

Fall av övergående aseptisk meningit, övergående hemolytiska reaktioner, ökade kreatininnivåer i serum och/eller akut njursvikt har observerats med humant normalt immunoglobulin, se avsnitt 4.4.

Tromboemboliska reaktioner som myokardinfarkt, stroke, lungembolism och djup ventrombos har observerats i sällsynta fall med IVIG- och SCIG-produkter.

Säkerhetsinformation avseende överförbara agens finns i avsnitt 4.4.

rHuPH20

De mest frekventa biverkningarna som rapporterades under användning efter marknadsintroduktion av rHuPH20 i liknande formuleringar som administrerades subkutant för dispersion och absorption av subkutant administrerade vätskor eller läkemedel har varit lindriga lokala reaktioner på infusionsstället som erytem och smärta. Ödem har oftast rapporterats i samband med subkutan administrering av stora volymer vätska.

Antikroppar mot rHuPH20

Totalt 13 av 83 studiedeltagare som deltog i en central PID-studie utvecklade en antikropp med förmåga att binda till rHuPH20 åtminstone en gång under den kliniska studien. Dessa antikroppar kunde inte neutralisera rHuPH20. Inget tidsbestämt samband mellan biverkningar och förekomsten av anti-rHuPH20-antikroppar kunde påvisas. Det förekom inte någon ökning av biverkningarnas incidens eller allvarlighetsgrad hos patienter som utvecklade antikroppar mot rHuPH20.

Totalt utvecklade 16 av 132 patienter som fick rHuPH20 anti-rHuPH20-bindande antikroppar åtminstone en gång i CIDP-studier som innefattade 289 patientår av uppföljning. Två patienter utvecklade neutraliserande anti-rHuPH20-antikroppar. Inga effekt- eller säkerhetsproblem identifierades med bindande eller neutraliserande antikroppspositivitet.

Tabell med biverkningar

Säkerheten för HyQvia utvärderades hos 228 patienter som fick totalt 7 287 infusioner i 6 kliniska studier. Det inkluderade fyra kliniska studier (160602, 160603, 160902 samt 161101) på 124 patienter med primär immunbrist (PID) som fick 3 202 infusioner och två kliniska studier (161403 Epoch 1 och 161505) på 104 patienter med CIDP som fick 4 085 HyQvia-infusioner.

Tabellen som presenteras nedan är efter frekvens och klassificering av organsystem enligt MedDRA (27.1) (SOC och rekommenderad termnivå).

Frekvenser har utvärderats enligt följande begrepp: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Frekvens av biverkningar per infusion rapporterad hos patienter som behandlats med HyQvia i kliniska studier (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 och 161505) samt övervakning efter marknadsintroduktion, rapporteringsfrekvens per patient eller per infusion.

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkningar	Frekvens per patient N=228	Frekvens per infusion N=7 287
Infektioner och infestationer	Aseptisk meningit*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Vanliga
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
	Migrän	Vanliga	Mindre vanliga
	Parestesi	Vanliga	Mindre vanliga
	Brännande känsla	Vanliga	Mindre vanliga
	Tremor	Vanliga	Sällsynta
	Cerebrovaskulär olycka och ischemisk stroke	Mindre vanliga	Sällsynta
Hjärtat	Sinustakykardi och takykardi	Vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni och förhöjt blodtryck	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Hypotension	Vanliga	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Vanliga	Sällsynta

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkningar	Frekvens per patient N=228	Frekvens per infusion N=7 287
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga	Vanliga
	Buksmärtor, inklusive smärta och ömhet i övre och nedre delen av buken	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Diarré	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Utspänd buk	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Vanliga	Mindre vanliga
	Klåda (pruritus)	Vanliga	Mindre vanliga
	Utslag, inklusive erytematosus, makulärt, makulopapulärt och papulärt	Vanliga	Mindre vanliga
	Urtikaria	Vanliga	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Vanliga	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
	Artralgi	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Smärta och/eller obehag i extremiteter	Vanliga	Mindre vanliga
	Ryggsmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Stelhet i leder	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Muskuloskeletala bröstsmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i lumsken	Vanliga	Sällsynta
Njurar och urinväg	Hemosiderinuri	Vanliga	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	• Lokala reaktioner (totala)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	- Obehag vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället, smärta och ömhet vid punktionsstället	Mycket vanliga	Vanliga
	- Erytem vid infusionsstället och erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga	Vanliga
	- Ödem vid infusionsstället, ödem vid injektionsstället, svullnad vid infusionsstället, svullnad vid injektionsstället och svullnad (lokal)	Mycket vanliga	Vanliga
	- Klåda vid infusionsstället, klåda vid injektionsstället, klåda vid punktionsstället och underlivsklåda (pruritus vulvae)	Mycket vanliga	Vanliga
	- Infusionsrelaterad reaktion	Vanliga	Mindre vanliga
	- Blåmärke vid infusionsstället, blåmärke vid injektionsstället, hematoma vid infusionsstället, hematoma vid injektionsstället, blödning vid infusionsstället och blåmärke vid kärlets punktionsställe	Vanliga	Mindre vanliga
	- Reaktion vid infusionsstället, reaktion vid injektionsstället och reaktion vid punktionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	- Massa vid infusionsstället, massa vid injektionsstället och nodul vid infusionsstället	Vanliga	Mindre vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkningar	Frekvens per patient N=228	Frekvens per infusion N=7 287
	- Missfärgning vid infusionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	- Utslag vid infusionsstället och utslag vid injektionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	- Induration vid infusionsstället och induration vid injektionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	- Värme vid infusionsstället	Vanliga	Sällsynta
	- Parestesi vid infusionsstället och parestesi vid injektionsstället	Vanliga	Sällsynta
	- Inflammation vid infusionsstället	Vanliga	Sällsynta
	- Läckage vid infusionsstället*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Värmekänsla och pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga
	Influensaliknande sjukdom*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Asteni, trötthet, letargi och nedstämdhet/ obehag	Mycket vanliga	Vanliga
	Frossa	Vanliga	Mindre vanliga
	Ödem, perifert ödem och svullnad (systemiskt)	Vanliga	Mindre vanliga
	Lokalt ödem, perifer svullnad och hudödem	Vanliga	Mindre vanliga
	Gravitationsödem, genitalödem, scrotal och vulvovaginal svullnad	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar och provtagningar	Direkt positivt Coombs-test och positivt Coombs-test	Vanliga	Sällsynta

* Biverkningar från övervakning efter marknadsintroduktion.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

De vanligaste lokala reaktionerna som observerades under de pivotala kliniska studierna omfattar smärta vid infusionsstället, erytem vid infusionsstället och ödem vid infusionsstället. De flesta av de lokala reaktionerna var lindriga och självbegränsade. I PID-studierna var 2 fall av lokala biverkningar allvarliga (smärta vid infusionsstället och svullnad vid infusionsstället) och i CIDP-studierna var fyra fall allvarliga (extravasering vid infusionsstället, inflammation vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället och reaktion vid infusionsstället). I PID-studierna förekom 2 fall av övergående genitalödem, varav ett betraktades som allvarligt och berodde på diffusion av läkemedlet från infusionsstället i buken. I CIDP-studierna förekom ett fall av lindrigt genitalödem (svullnad av penis). Inga hudförändringar observerades som inte återställdes under den kliniska studien.

Pediatrik population

PID

I den pivotala studien 160603 hade 2 av 24 pediatrika patienter totala nivåer av anti-rHuPH20-antikroppar på 1:160 eller högre. Ingen hade neutraliserande antikroppar.

I en prospektiv multicenterstudie (fas 4) i Europa utvärderades 42 pediatrika försökspersoner (i åldern 2 till < 18 år) som tidigare hade fått immunglobulinbehandling (studie 161504). Inga nya säkerhetsproblem identifierades. Ingen försöksperson var positiv (titer $\geq$ 160) för bindande

anti-rHuPH20-antikroppar. HyQvia visade sig vara säkert och tolererbart för pediatrika patienter (2 till < 18 år) med primär immunbristsjukdom (PID).

Resultaten från de kliniska studierna indikerade en likartad säkerhetsprofil hos den vuxna och pediatrika populationen, inklusive biverkningarnas typ, frekvens, allvarlighetsgrad och reversibilitet.

CIDP

HyQvia har inte utvärderats i kliniska studier för pediatrika patienter (0 till 18 år) med CIDP.

Äldre patienter

Primär immunbrist

Säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning (EU 161302, USA 161406) inkluderade 15 respektive 77 äldre patienter. Inga större skillnader identifierades för säkerheten för PID-patienter över 65 år och de mellan 18 och 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Konsekvenserna av en överdosering är inte kända.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humant, normalt immunglobulin, för extravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA01.

Verkningsmekanism

IG 10 % är den komponent i läkemedlet som ger den terapeutiska effekten. rHuPH20 underlättar dispersionen och absorptionen av IG 10 %.

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av opsoniserande och neutraliserande antikroppar mot infektiösa agens. Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs i regel av poolad human plasma från minst 1 000 donationer. Det har en fördelning av IgG-subklasser som till stor del liknar den i naturlig human plasma. Adekvata doser av humant normalt immunglobulin kan återställa onormalt låga IgG-nivåer till normala nivåer. Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd men innefattar immunmodulerande effekter.

Rekombinant humant hyaluronidas är en löslig rekombinant form av humant hyaluronidas som ökar permeabiliteten i den subkutana vävnaden genom tillfällig depolymerisering av hyaluronsyra. Hyaluronsyra är en polysackarid som finns i bindvävens matris. Den depolymeriseras av det naturligt förekommande enzymet hyaluronidas. Till skillnad från de stabila strukturella komponenterna i den interstitiella matrisen har hyaluronsyra en mycket snabb omsättning med en halveringstid på cirka 0,5 dagar. rHuPH20 i HyQvia verkar lokalt. Effekterna av hyaluronidas är reversibla, och den subkutana vävnadens permeabilitet återställs inom 24 till 48 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

PID

Effekten och säkerheten för HyQvia utvärderades i en fas 3-studie (160603) hos 83 patienter med PID. Patienterna behandlades med det i 3- eller 4-veckors behandlingsintervall i sammanlagt 12 månader (efter en kort titreringsperiod). Dosen baserades på tidigare behandling med intravenöst IG 10 % (320 till 1 000 mg/kg kroppsvikt/4 veckor) och anpassades individuellt så att lämpliga IgG-nivåer kunde upprätthållas under hela studien.

Studieresultaten visade en frekvens av bekräftade, akuta, allvarliga bakterieinfektioner per år under behandlingen med HyQvia på 0,025 (övre gräns för ensidigt 99 % konfidensintervall 0,046). Den totala frekvensen av infektioner var lägre under administrering av HyQvia än under de 3 månaderna med intravenös administrering av IG 10 %: punktskattningen för den årsberäknade frekvensen för alla infektioner var 2,97 (95 % KI: 2,51 till 3,47) för HyQvia och 4,51 (95 % KI: 3,50 till 5,69) för infusioner med intravenöst IG 10 %.

Nästan alla studiedeltagare kunde uppnå samma dosintervall med HyQvia som de hade med den intravenösa administreringen. Sjuttioåtta (78) av 83 (94 %) studiedeltagare uppnådde samma 3- eller 4-veckorsdosering, medan en gick från 4 till 3 veckor, en från 4 till 2 veckor och en från 3 till 2 veckor (2 studiedeltagare avbröt sitt deltagande under titreringsperioden).

Medianantalet infusionsställen per månad för HyQvia var 1,09, vilket är något lägre än medianantalet infusionsställen som användes för intravenöst IG 10 % i denna studie (1,34), och avsevärt lägre än medianantalet infusionsställen i studien av subkutan administrering av IG 10 % (21,43).

Sextiosex (66) patienter som genomförde den kliniska pivotstudien fas 3 deltog i en förlängningsstudie (160902) för utvärdering av långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt av HyQvia vid PID. Den övergripande kombinerade exponeringen av PID-patienter i båda studierna var 187,69 patientår; den längsta exponeringen för vuxna var 3,8 år och för pediatriska patienter 3,3 år.

Studie 161302 (EU):

Denna icke interventionella säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning avseende säkerhet vid användning av HyQvia på lång sikt hos patienter som behandlats med HyQvia genomfördes under ca 6 år. Totalt 111 vuxna patienter deltog i studien. Den genomsnittliga åldern inom studiepopulationen var 46,2 (standardavvikelse [SD]=14,69) år och 14,2 % (n=15) var 65 år eller äldre. Mer än hälften var kvinnor (n=60, 56,6 %), varav 56,7 % var fertila. Den här studien bekräftar den kända säkerhetsprofilen för HyQvia.

Studie 161406 (USA):

Denna icke interventionella säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning avseende säkerhet vid användning av HyQvia på lång sikt genomfördes under ca 6 år. Totalt 253 vuxna PID-patienter deltog i studien. Den genomsnittliga åldern inom studiepopulationen var 57,0 år, 30,4 % (n=77) var 65 år eller äldre, och 79,1 % var kvinnor (n=200), varav 22,5 % (n=45) var fertila. Den här studien bekräftar den kända säkerhetsprofilen för HyQvia.

CIDP

Studie 161403 (ADVANCE-1):

I en randomiserad, placebokontrollerad fas 3-multicenterstudie utvärderades 132 vuxna patienter med CIDP beträffande effekt, säkerhet och tolerabilitet för HyQvia med total terapeutisk dos varannan till var 4:e vecka som underhållsbehandling för att förhindra återfall. Studien rekryterade patienter i åldern ≥ 18 år (män och kvinnor) vid tidpunkten för screening med en dokumenterad diagnos av definitiv

eller sannolik CIDP enligt kriterierna från European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010. Alla inkluderade patienter hade svarat på tidigare IgG-behandling (delvis eller fullständig återgång av neurologiska symtom) och stod på en stabil dos av IVIG-behandling inom dosintervallet ekvivalent med en kumulativ månatlig dos på 0,4 till 2,4 g/kg kroppsvikt som administrerades intravenöst under minst 12 veckor före screening. Det primära effektmåttet var andelen patienter med återfall, definierat som en ökning med ≥ 1 poäng på en justerad INCAT-skala (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) i förhållande till baslinjen. Analysen av det primära effektmåttet med lämpliga post-hoc-strategier för att hantera interkurrenta händelser och saknade utfallsvärden genom användning av multipel imputation visade en återfallsfrekvens på 15,5 % (95 % KI: 8,36, 26,84) i HyQvia-gruppen och 31,7 % (95 % KI: 21,96, 43,39) i placebogruppen. Behandlingsskillnaden var -16,2 (95 % KI: -29,92, -1,27), till fördel för HyQvia framför placebo.

Studie 161505 (ADVANCE-3):

Studie 161505 var en fas 3b, långtids multicenterstudie av subkutan HyQvia-behandling hos vuxna patienter med CIDP som tidigare fått HyQvia-behandling (eller placebo) i studie 161403. Studiens primära mål var att samla in långtids data om säkerhet, tolerabilitet och effekt (endast som explorativa mått) av HyQvia i patientpopulationen. Patienter som slutfört studie 161403 Epoch 1 utan CIDP försämring kunde rekryteras till denna studie. Totalt rekryterades och behandlades 85 patienter som slutfört studie 161403 och uppfyllde urvalskriterierna för studie 161505. Exponeringen för HyQvia varade i genomsnitt 31,1 månader (intervall: 0 till 77,3). Den totala exponeringstiden var 219,9 patientår. Säkerhetsresultaten bekräftade den kända säkerhetsprofilen för HyQvia och visade inte på några nya säkerhetsproblem. Totalt utvecklade 10 patienter av de 77 utvärderbara patienterna ett CIDP-återfall under studien. 6-månaders och årliga återfallsfrekvenser var 0,023 respektive 0,045.

Pediatrik population

PID

De pivotala studierna där HyQvia utvärderades omfattade 24 pediatrika patienter, inklusive 13 patienter mellan 4 och < 12 år och 11 mellan 12 och < 18 år, som behandlades i upp till 3,3 år med en övergripande säkerhetserfarenhet motsvarande 48,66 patientår (vilket beskrivs i avsnittet Klinisk effekt och säkerhet). Inga uppskattbara skillnader i farmakodynamiska effekter eller effekt och säkerhet för HyQvia observerades mellan pediatrika patienter och vuxna. Se avsnitt 4.2 och 4.8.

I en icke-kontrollerad multicenterstudie (fas 4) utvärderades läkemedlet hos 42 pediatrika försökspersoner (i åldern 2 till < 18 år) som tidigare hade fått immunglobulinbehandling. Inga nya säkerhetsproblem identifierades hos pediatrika försökspersoner med PID.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för HyQvia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av PID som modell för substitutionsterapi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

CIDP

HyQvia har inte utvärderats i kliniska studier för pediatrika patienter (0 till 18 år) med CIDP.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter subkutan administrering av HyQvia hos PID-patienter uppnåddes toppnivåer av IgG i serum i patientens cirkulation efter en fördröjning på cirka 3 till 5 dagar.

IgG och IgG-komplex bryts ned i det retikuloendoteliala systemets celler.

PID

Farmakokinetiken (FK) för HyQvia utvärderades i kliniska studier (160601, 160602 och 160603) hos patienter med PID i åldern 12 år och äldre. Data från de kliniska PID-studierna visar att lägsta värden av IgG i serum kan upprätthållas genom doseringsregimer på 320 till 1 000 mg/kg kroppsvikt/4 veckor som ges i 3- eller 4-veckorsintervall.

De farmakokinetiska resultaten presenteras i tabellen nedan, i jämförelse med data för intravenös administrering av IG 10 % som erhöles i samma studie.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar för HyQvia jämfört med intravenös administrering av IG 10 %

Parameter	HyQvia Median (95 % KI) N = 60	IVIG 10 % Median (95 % KI) 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 till 11,2)	10,1 (9,5 till 10,9)
AUC per vecka [g*dagar/l]	90,52 (83,8 till 98,4)	93,9 (89,1 till 102,1)
T _{max} [dagar]	5,0 (3,3 till 5,1)	0,1 (0,1 till 0,1)
Skenbar clearance eller clearance [ml/kg/dag]	1,6 (1,4 till 1,79)	1,4 (1,2 till 1,4)
Slutlig halveringstid [dagar]	45,3 (41,0 till 60,2)	35,7 (32,4 till 40,4)

CIDP

Den fullständiga farmakokinetiska profilen för HyQvia utvärderades inte i den kliniska studien (161403) hos patienter med CIDP i åldern 18 år och äldre. Endast serumdalvärden för total IgG bedömdes under studiens gång. Övergripande förblev serumdalvärdena för total IgG stabila under behandlingsperioderna med HyQvia. Även för patienter som fick ett återfall och bytte till IVIG (n = 6) verkade serumdalvärdena för total IgG vara stabila under behandlingsperioderna med HyQvia eller IVIG.

De genomsnittliga serumdalvärdena av total IgG i CIDP var ungefär 40 % högre än i PID.

Pediatrisk population

PID

I den kliniska studien med HyQvia observerades inga skillnader i lägsta värden av IgG i plasma mellan vuxna och pediatrika patienter.

CIDP

HyQvia har inte utvärderats i kliniska studier för pediatrika patienter (0 till 18 år) med CIDP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunoglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen.

Säkerheten för IG 10 % har påvisats i flera icke-kliniska studier. Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet. Studier av upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet hos djur går inte att

genomföra på grund av induktion och interferens av de antikroppar som utvecklas mot heterologa proteiner.

Inga långsiktiga djurstudier för att utvärdera karcinogen eller mutagen potential hos rHuPH20 har genomförts. Inga biverkningar med avseende på fertilitet har observerats hos möss, kaniner och cynomolgusapor som exponerats för antikroppar som binds till rHuPH20 och artspecifikt hyaluronidas. Reversibel infertilitet har observerats hos marsvinshannar och -honor som immuniserats för att producera antikroppar mot hyaluronidas. Men antikroppar mot hyaluronidas påverkade inte reproduktionen efter immunisering hos möss, kaniner, får eller cynomolgusapor. Effekterna av antikroppar som binds till rHuPH20 på human fertilitet är inte kända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant normalt immunglobulin (IG 10 %) injektionsflaska

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) injektionsflaska

Natriumklorid

Dibasiskt natriumfosfat

Humant albumin

Etylendiamintetraättiksyra (EDTA) dinatrium

Kalciumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Humant normalt immunglobulin (IG 10 %) injektionsflaska

25, 50, 100, 200 eller 300 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (brombutylgummi).

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) injektionsflaska

1,25, 2,5, 5, 10 eller 15 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (klorbutylgummi).

Förpackningsstorlek:

En injektionsflaska IG 10 % och en injektionsflaska rHuPH20 i en enhet med två injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet ska nå rumstemperatur före användning. Använd inte uppvärmningsanordningar, såsom mikrovågsugnar.

IG 10 % är en klar eller lätt opalskimrande och färglös eller svagt gul lösning. rHuPH20 är en klar, färglös lösning.

Det här läkemedlet utgörs av 2 injektionsflaskor. Båda injektionsflaskorna ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Lösningar som är grumliga eller har fällningar ska inte användas.

Får ej skakas.

Blanda inte komponenterna av HyQvia före administrering.

Använd inte luftade spikes för att dra upp rHuPH20 från injektionsflaskorna.

Använd aseptisk teknik vid förberedelse och administrering av HyQvia. I fall där det behövs mer än en injektionsflaska av läkemedlet IG 10 % eller rHuPH20 för att erhålla den erforderliga dosen för infusionen ska IG 10 % och/eller rHuPH20 beredas separat i lämpliga lösningsbehållare före administrering. Delvis använda injektionsflaskor ska kastas.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 maj 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 8 jan 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsats**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsats föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering (i tillämpliga fall) eller användning av HyQvia i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll i och format av utbildningsmaterialet, inklusive kommunikationssätt, distributionsformer och andra aspekter.

Utbildningsmaterialet syftar till att säkerställa korrekt administrering av HyQvia och dess hjälpämnen, och minska risken för fel vid läkemedelsadministrering hos patienter som självbehandlas i hemmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i alla medlemsstater där HyQvia marknadsförs, se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter som förväntas använda HyQvia har tillgång till/förser med följande utbildningsmaterial:

- **Utbildningsmaterial för läkare**
- **Patientinformationspaket**

Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumé
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Information om HyQvia, inklusive godkänd indikation enligt produktresumén.
- Detaljerad beskrivning av administreringsproceduren för infusion av HyQvia med (mekanisk eller batteridrivna) sprutpump och med peristaltisk (elektronisk) infusionspump, samt med viktig information till patient vid varje steg i processen.
 - Korrekt förberedelse och administrering av HyQvia (d.v.s. först infusion av injektionsflaskan med rekombinant humant hyaluronidas (HY) och därefter injektionsflaskan med humant normalt immunglobulin 10 % (IG)).
 - Användning av aseptisk teknik.
 - Identifiering av tidiga tecken och symtom på potentiella biverkningar (t.ex. lokala reaktioner vid infusionsstället, allergiska överkänslighetsreaktioner) och åtgärder som ska vidtas om reaktioner uppstår, inklusive när läkare ska kontaktas.
- Patienter och/eller deras vårdare kommer att bli ombedda att visa hälso- och sjukvårdspersonal att de kan administrera HyQvia korrekt. Tekniken ska granskas regelbundet.
- Vikten av att rapportera biverkningar, såsom infusionsrelaterade reaktioner och allergiska överkänslighetsreaktioner.

Patientinformationspaketet:

- Bipacksedel
- En guide för patienter och vårdare
- En infusionsdagbok
- **Guide för patienter och vårdare:**
 - En detaljerad, steg-för-steg-beskrivning av korrekt förberedelse och administreringsteknik för att infundera HyQvia.
 - Detaljerad beskrivning av självadministrering, infusion av HyQvia med sprutpump och med peristaltisk infusionspump.

- En beskrivning av potentiella risker kopplade till användning av HyQvia; lokala reaktioner vid infusionsstället, allergiska överkänslighetsreaktioner (tecken och symtom).
 - Information hur biverkningar kopplade till HyQvia-behandlingen ska hanteras, samt när hälso- och sjukvårdspersonal ska kontaktas.
 - Vikten av att rapportera biverkningar och instruktioner hur de rapporteras.
 - En hemsida med klickbara animeringar som guidar patienter genom administreringsproceduren.
- **Infusionsdagbok:**
 - En infusionslogg för att dokumentera tid, datum, dos, infusionsställe och eventuella reaktioner som patienten upplever.
 - Infusionsloggen innehåller också en beskrivning av försiktighetsåtgärder som krävs för att minimera potentiella biverkningar kopplade till användningen av HyQvia.
 - Infusionsloggen underlättar regelbunden kontroll av patientens hälsostatus och diskussioner med hälso- och sjukvårdspersonal.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G OCH 30 G)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning
humant normalt immunglobulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Humant normalt immunglobulin, injektionsflaska: 100 mg/ml, minst 98 % är IgG
Maximalt innehåll av immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant normalt immunglobulin, injektionsflaska: Glycin, vatten för injektionsvätskor.

Rekombinant humant hyaluronidas, injektionsflaska: humant hyaluronidas. Natriumklorid, natriumfosfat, humant albumin, etylendiamintetraättiksyra dinatrium, kalciumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning för subkutan användning

1 injektionsflaska humant normalt immunglobulin

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 injektionsflaska rekombinant humant hyaluronidas

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

Blanda inte de 2 flaskorna före administrering.

Infundera först rekombinant humant hyaluronidas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Wien, Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

HyQvia 100 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKMÄRKNING HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN (5 G, 10 G, 20 G OCH 30 G)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning
humant normalt immunglobulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Immunglobulin: 100 mg/ml, minst 98 % är IgG
Maximalt innehåll av immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska för subkutan användning.

1 injektionsflaska

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast s.c. bruk.

Infunderas sist.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien, Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKMÄRKNING HUMANT NORMALT IMMUNGLOBULIN (2,5 G)
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska för subkutan användning
humant normalt immunglobulin
Endast s.c. bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infunderas sist.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2,5 g/25 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKMÄRKNING REKOMBINANT HUMANT HYALURONIDAS (2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Infusionsvätska för s.c. bruk för HyQvia
hyaluronidas
Endast s.c. bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infunderas först.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKMÄRKNING REKOMBINANT HUMANT HYALURONIDAS (1,25 ML)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Infusionsvätska för s.c. bruk för HyQvia
hyaluronidas
Endast s.c. bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infunderas först.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1,25 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning humant normalt immunglobulin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad HyQvia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder HyQvia
3. Hur du använder HyQvia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur HyQvia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad HyQvia är och vad det används för

Vad HyQvia är

HyQvia innehåller 2 lösningar för infusion (dropp) under huden (subkutan eller s.c. infusion). Det levereras som en förpackning innehållande:

- en injektionsflaska humant normalt immunglobulin 10 % (den aktiva substansen)
- en injektionsflaska rekombinant humant hyaluronidas (en substans som hjälper humant normalt immunglobulin 10 % att komma ut i blodet).

Humant normalt immunglobulin 10 % tillhör en grupp läkemedel som kallas ”humana normala immunglobuliner”. Immunglobuliner kallas också för antikroppar och finns i blodet hos friska människor. Antikroppar är en del av immunsystemet (kroppens naturliga försvarssystem) och hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Hur HyQvia fungerar

Rekombinant humant hyaluronidas är ett protein som gör det enklare för immunglobulinerna att infunderas (ges som dropp) under huden och komma ut i blodet.

Injektionsflaskan med immunglobuliner har framställts av blod från friska människor. Immunglobuliner produceras av kroppens immunsystem. De hjälper kroppen att bekämpa infektioner som orsakas av bakterier och virus eller upprätthåller balansen i immunsystemet (vilket kallas immunmodulering). Läkemedlet fungerar på samma sätt som immunglobuliner som finns naturligt i blodet.

Vad HyQvia används för

Ersättningsterapi hos vuxna och barn (0 till 18 år)

HyQvia används hos patienter med svagt immunsystem, som inte har tillräckligt med antikroppar i blodet och ofta drabbas av infektioner, vilket omfattar följande grupper:

- patienter med medfödd oförmåga eller försämrad förmåga att producera antikroppar (primär immunbristsjukdom)
- patienter som upplever svåra eller återkommande infektioner på grund av ett försvagat immunsystem som uppkommit av andra tillstånd eller behandlingar (sekundär immunbrist).

Regelbundna och tillräckliga doser av HyQvia kan höja de onormalt låga immunglobulinnivåerna i blodet till normala nivåer (ersättningsterapi).

Immunmodulerande behandling hos vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år)

HyQvia används hos vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP), en form av autoimmun sjukdom. CIDP kännetecknas av kronisk inflammation i de perifera nerverna som orsakar muskelsvaghet och/eller domningar, huvudsakligen i benen och armarna. Man tror att kroppens egna immunförsvar angriper de perifera nerverna och orsakar nervskada och inflammation. Immunglobulinerna i HyQvia är avsedda att hjälpa till att skydda nerverna från att skadas av immunsystemet.

2. Vad du behöver veta innan du använder HyQvia

HyQvia får inte injiceras eller infunderas

- om du är allergisk mot immunglobuliner, hyaluronidas, rekombinant hyaluronidas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6, "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar")
- om du har antikroppar mot immunglobulin A (IgA) i blodet. Detta kan förekomma om du har brist på IgA. Eftersom HyQvia innehåller spårmängder av IgA kan du få en allergisk reaktion i ett blodkärl (intravenöst) eller i en muskel (intramuskulärt).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder HyQvia.

- ▶ Tala om för läkaren eller vårdpersonalen innan behandlingen påbörjas om någon/några av omständigheterna nedan gäller dig:
- Du eller ditt barn kan vara allergisk mot immunglobuliner utan att veta om det. Allergiska reaktioner som plötsligt blodtrycksfall eller anafylaktisk chock (kraftigt blodtrycksfall i kombination med andra symtom som svullnad i luftvägar, andningsbesvär och hudutslag) är sällsynta, men de kan ibland förekomma även om du inte har haft problem vid liknande behandlingar tidigare. Risken för att du ska få allergiska reaktioner är högre om du har IgA-brist med anti-IgA-antikroppar. Tecken eller symtom på dessa sällsynta allergiska reaktioner omfattar:
 - o berusningskänsla, yrsel, svimningskänsla
 - o hudutslag och klåda, svullnad i munnen eller i halsen, svårighet att andas, väsande andning
 - o onormal hjärtrytm, bröstsmärtor, blå läppar, fingrar eller tår
 - o suddig syn.

- Om du märker något av dessa tecken under infusionerna ska du omedelbart berätta detta för läkaren eller sjuksköterskan. Han eller hon bestämmer om infusionshastigheten ska saktas ned eller om infusionen ska avbrytas helt och hållet.

En läkare eller sjuksköterska infunderar rekombinant humant hyalouronidas (HY), följt av immunglobulin (IG) långsamt och övervakar dig under den första infusionen så att eventuella allergiska reaktioner kan upptäckas och behandlas omedelbart.

- Läkaren kommer att vara särskilt försiktig om du är överviktig, är äldre, har diabetes, har varit sängliggande under lång tid, har högt blodtryck, har låg blodvolym (hypovolemi), har problem med blodkärlen (kärlsjukdomar), har en ökad tendens till blodpropp (trombofili eller trombotiska episoder) eller har en sjukdom eller ett tillstånd som gör att blodet tjocknar (hypervisköst blod). Under dessa omständigheter kan immunglobuliner öka risken för hjärtinfarkt, stroke, blodproppar i lungan (lungemboli) eller blockering av blodkärl i benet, om än mycket sällan.
 - Om du märker något av dessa tecken och symtom, inklusive andfäddhet, smärta, svullnad av en kroppsdel och bröstsmärta under infusionen, ska du omedelbart berätta detta för läkaren eller sjuksköterskan. De bestämmer om infusionshastigheten ska saktas ned eller om den ska avbrytas helt och hållet.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer noggrant att övervaka dig under infusionerna så att eventuella symtom på en blodpropp kan upptäckas och behandlas omedelbart.

- Du kommer att få detta läkemedel i höga doser antingen 1 dag eller 2 dagar och om du har blodgrupp A, B eller AB och ett underliggande inflammatoriskt tillstånd. Under dessa omständigheter har det ofta rapporterats att immunglobuliner ökar risken för nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys).
- Inflammation i membranerna som omger hjärnan och ryggmärgen (aseptisk meningit) har rapporterats förekomma i samband med immunglobulinbehandling.
 - Om du märker något av dessa tecken och symtom, inklusive svår huvudvärk, stel nacke, dåsigheit, feber, ljuskänslighet (fotofobi), illamående och kräkningar efter infusionen, ska du omedelbart berätta detta för läkaren eller sjuksköterskan.

Läkaren avgör om ytterligare tester är nödvändiga och om HyQvia-behandlingen ska fortsätta.

Infusionshastighet

Det är mycket viktigt att infundera läkemedlet i rätt hastighet. Läkaren eller sjuksköterskan ger dig råd om lämplig infusionshastighet när du infunderar HyQvia i hemmet (se avsnitt 3, **"Hur du använder HyQvia"**).

Övervakning under infusion

Vissa biverkningar kan vara vanligare om:

- du får HyQvia för första gången.
- du har fått ett annat immunglobulin och har bytt till HyQvia.
- det har varit ett långt intervall (t.ex. fler än 2 eller 3 infusionsintervall) sedan du senast fick HyQvia.
 - I sådana fall övervakas du noggrant under den första infusionen och under den första timmen efter att infusionen avslutats.

I alla andra fall ska du övervakas under infusionen och i minst 20 minuter efter att du fått HyQvia under de första infusionerna.

Behandling i hemmet

Innan du börjar behandling i hemmet ska du utse en vårdare. Du och din vårdare utbildas i att upptäcka tidiga tecken på biverkningar, särskilt allergiska reaktioner. Vårdaren ska hjälpa dig att hålla

koll på eventuella biverkningar. Under infusionen måste du vara uppmärksam på de tidiga tecknen på biverkningar (ytterligare information finns i avsnitt 4, ”**Eventuella biverkningar**”).

- ▶ Om du upplever några biverkningar ska du eller din vårdare avbryta infusionen omedelbart och kontakta en läkare.
- ▶ Om du upplever en allvarlig biverkning ska du eller din vårdare omedelbart söka akut hjälp.

Spridning av lokala infektioner

Infundera inte HyQvia i eller runt ett infekterat eller rött och svullet område på huden eftersom det kan göra att infektionen sprids.

Inga långvariga (kroniska) förändringar i huden har observerats i kliniska studier. Alla långvariga inflammationer, knölar (knutor) eller inflammationer som förekommer på infusionsstället och varar i mer än några dagar ska rapporteras till läkare.

Effekter på blodprover

HyQvia innehåller flera olika antikroppar och vissa av dessa kan påverka blodprover (serologiska tester).

- ▶ Tala med läkare om din behandling med HyQvia innan du tar ett blodprov.

Information om källmaterialet i HyQvia

Humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia och humant serumalbumin (ett innehållsämne i rekombinant humant hyaluronidas) framställs av human plasma (den flytande delen av blodet). När läkemedel görs av humant blod eller human plasma vidtas vissa åtgärder för att förhindra att infektioner sprids till patienter. Det gäller bland annat:

- noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som ligger i riskzonen för att bära på infektioner utesluts, och
- testning av alla donationer och plasmapooler för att upptäcka tecken på virus/infektioner.

Även under tillverkning av dessa produkter vidtas åtgärder i blod- eller plasmabearbetningen som kan inaktivera eller eliminera virus. Trots detta kan risken för överföring av infektion inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma används. Detta gäller också för okända och nya virus eller andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtagits vid tillverkningen av HyQvia anses vara effektiva för höljeförsedda virus, t.ex. humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus och hepatit C-virus och för ickehöljeförsedda hepatit A-virus och parvovirus B19.

Immunglobuliner har inte associerats med infektioner med hepatit A-virus eller parvovirus B19, eventuellt på grund av att de antikroppar mot dessa infektioner som finns i HyQvia är skyddande.

- ▶ Det rekommenderas att följande information noteras i infusionsdagboken varje gång du får en dos av HyQvia:
 - namnet på produkten
 - datumet för administreringen
 - läkemedlets tillverkningsnummer och
 - den injicerade volymen, flödes hastigheten, antalet infusionsställena och deras placering.

Barn och ungdomar

Ersättningsterapi

Samma indikationer, dos och infusionsfrekvens som för vuxna gäller för barn och ungdomar (0 till 18 år).

Immunmodulerande behandling hos CIDP-patienter

Säkerhet och effekt för HyQvia för barn och ungdomar (0 till 18 år) med CIDP har inte fastställts.

Andra läkemedel och HyQvia

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vaccinationer

HyQvia kan minska effekten av vissa virusvacciner som mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor (levande virusvacciner). När du har fått HyQvia kan du behöva vänta upp till 3 månader innan du får vissa vacciner. Du kanske måste vänta upp till 1 år efter att du har fått HyQvia innan du kan få mässlingvaccin.

- Tala med vaccinationsläkaren eller -sköterskan om din behandling med HyQvia.

Graviditet, amning och fertilitet

Uppgifter om effekterna av långvarig användning av rekombinant humant hyaluronidas på graviditet, amning och fertilitet är begränsade. HyQvia ska endast användas av gravida eller ammande kvinnor efter diskussion med läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Patienter kan uppleva biverkningar (till exempel yrsel eller illamående) under behandling med HyQvia som kan påverka körförmågan och förmågan att använda maskiner. Om det händer ska du vänta tills reaktionerna har gått över.

HyQvia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 5,0 till 60,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska HyQvia rekombinant humant hyaluronidas. Detta motsvarar 0,25 till 3 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. IG 10 %-komponenten är näst intill "natriumfri".

3. Hur du använder HyQvia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

HyQvia måste infunderas under huden (subkutan eller s.c. administrering).

Behandling med HyQvia startas av en läkare eller sjuksköterska, men du kan använda läkemedlet hemma när du har fått de första infusionerna under medicinsk övervakning och du (och/eller din vårdare) har fått lämplig utbildning. Du och läkaren bestämmer om du kan använda HyQvia hemma. Påbörja inte behandling med HyQvia hemma förrän du har fått fullständiga instruktioner.

Dosering

Ersättningsterapi

Läkaren beräknar rätt dos för dig baserat på din kroppsvikt, eventuell tidigare behandling som du kan ha fått och hur du svarar på behandlingen. Rekommenderad startdos är 400 till 800 mg aktiv substans per kg kroppsvikt per månad. I början får du en fjärdedel av denna dos med 1 veckas intervall. Dosen ökas stegvis till större doser i 3- till 4-veckorsintervall under de följande infusionerna. Ibland kan läkaren rekommendera att stora doser delas och ges på 2 ställen samtidigt. Läkaren kan också justera dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.

Immunmodulerande behandling

Läkaren kommer att beräkna den korrekta dosen för dig baserat på de eventuella tidigare behandlingar som du har fått och ditt svar på behandlingarna. Behandlingen börjar vanligen 1 till 2 veckor efter din sista immunglobulininfusion, den beräknade ekvivalenta veckodosen ges subkutant. Läkaren kan justera dosen och frekvensen baserat på hur du svarar på behandlingen.

Om den maximala dagliga dosen överskrids (> 120 g) eller om du inte tål immunglobulin-infusionsvolymen kan dosen delas upp och ges över flera dagar, med 48 till 72 timmar mellan doserna för ordentlig absorption, och administreringen av hyaluronidas ska också delas upp på lämpligt sätt.

Starta behandlingen

Din behandling startas av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av att behandla patienter med immunbrist eller CIDP och av att instruera patienter i hembehandling. Du observeras noggrant under hela infusionen och i minst 1 timme efter att infusionen har avbrutits för att se hur väl du tolererar läkemedlet. I början använder läkaren eller sjuksköterskan en långsam infusionshastighet och ökar den gradvis under den första infusionen och under efterföljande infusioner. När läkaren eller sjuksköterskan har kommit fram till rätt dos och infusionshastighet för dig kan du få ge behandlingen till dig själv i hemmet.

Behandling i hemmet

Använd inte HyQvia hemma förrän du har fått instruktioner och utbildning från hälso- och sjukvårdspersonalen.

Du kommer att instrueras i:

- Bakteriefria (aseptiska) infusionstekniker.
- Hur man använder en infusionspump eller sprutpump (om det behövs).
- Hur man för infusionsdagbok.
- Åtgärder som ska vidtas i händelse av allvarliga biverkningar.

Du måste följa läkarens anvisningar noggrant när det gäller dos, infusionshastighet och schema för infusion av HyQvia så att behandlingen fungerar för dig.

Följande infusionshastigheter för IG 10 % rekommenderas per infusionsställe:

	Patienter under 40 kg		Patienter 40 kg eller mer	
Intervall/minuter	Första 2 infusionerna (ml/timme/ infusionsställe)	Följande 2 till 3 infusioner (ml/timme/ infusionsställe)	Första 2 infusionerna (ml/timme/ infusionsställe)	Följande 2 till 3 infusioner (ml/timme/ infusionsställe)
10 minuter	5	10	10	10
10 minuter	10	20	30	30
10 minuter	20	40	60	120
10 minuter	40	80	120	240
Resterande infusion	80	160	240	300

Infusionshastigheterna ovan gäller för ett enstaka infusionsställe. Om två eller tre infusionsställen krävs kan infusionshastigheten anpassas i enlighet med detta (det vill säga fördubblas eller tredubblas baserat på pumpens maximala infusionshastighet).

Om du får läckage vid infusionsstället

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om en annan nålstorlek skulle vara bättre för dig. Alla ändringar avseende nålstorlek måste övervakas av behandlande läkare.

Om du har använt för stor mängd av HyQvia

Om du tror att du har använt för stor mängd av HyQvia ska du tala med din läkare snarast möjligt.

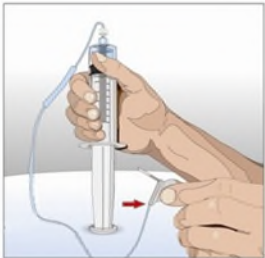
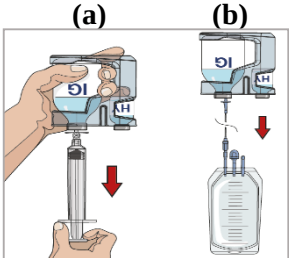
Om du har glömt att använda HyQvia

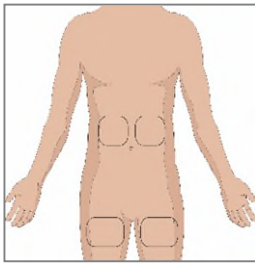
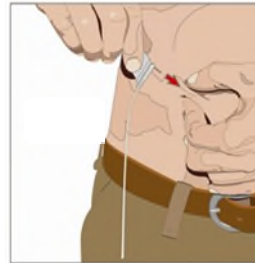
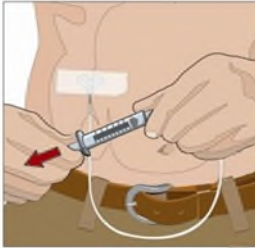
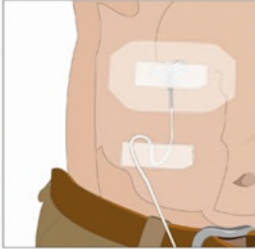
Infundera inte dubbel dos av HyQvia för att kompensera för glömd dos. Om du tror att du har glömt en dos ska du tala med din läkare snarast möjligt.

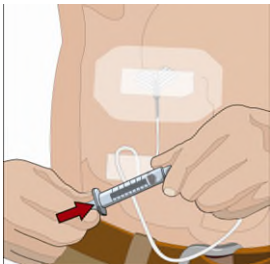
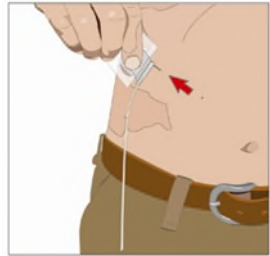
Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Utförliga anvisningar för användning finns i avsnittet nedan.

1. Ta ut HyQvia ur kartongen: - Låt injektionsflaskorna nå rumstemperatur. Det kan ta upp till 60 minuter. Använd inte uppvärmningsanordningar, såsom mikrovågsugnar. HyQvia får inte värmas eller skakas. <i>Kontrollera alla HyQvia-injektionsflaskor före användning:</i> Utgångsdatum (EXP): Får inte användas efter utgångsdatumet. Färg: - Rekombinant humant hyaluronidas ska vara klart och färglöst. - Humant normalt immunglobulin 10 % ska vara klart och färglöst eller svagt gult. - Om någon av vätskorna är grumliga eller innehåller partiklar ska de inte användas. Lock: Ett lila skyddslock sitter på enheten med två injektionsflaskor. Använd inte produkten om locket saknas.	
---	--

7. Förbered nålsetet med rekombinant humant hyaluronidas: Om du använder tryckmetoden för att leverera (HY): • Anslut sprutan fylld med rekombinant humant hyaluronidas till nålsetet. • Tryck in sprutkolven på den mindre sprutan för att avlägsna luften och fyll upp nålsetet med rekombinant humant hyaluronidas till nålens vingar. • <i>Obs!</i> Hälso- och sjukvårdspersonalen kan rekommendera att du använder en "Y" anslutning (för mer än ett ställe) eller en annan nålsetskonfiguration. Om du använder pumpmetoden för att leverera (HY): • Anslut sprutan fylld med rekombinant humant hyaluronidas (HY) till infusionsaggregatet och anslut nålsetet. • Tryck in sprutkolven (storleken kan variera på grund av större volym) för att avlägsna luften och fyll upp infusionsaggregatet och nålsetet till nålens vingar med rekombinant humant hyaluronidas.	
8. Förbered injektionsflaskan med humant normalt immunglobulin 10 %: • Förbered överförandet av komponenten 10 % immunglobulin i HyQvia genom att torka av varje flaskpropp med en separat alkoholtork, om du uppmanats göra detta, och låta den lufttorka (minst 30 sekunder). • Humant normalt immunglobulin 10 % i HyQvia kan infunderas antingen - o genom poolning från injektionsflaskorna i en större spruta (a) eller en infusionspåse (b) enligt anvisningar från hälso- och sjukvårdspersonalen, beroende på den pump som ska användas, eller - o direkt från IG-injektionsflaskan. För in spetsen på infusionsaggregatet alternativt spike och luftningsnål i injektionsflaskan/injektionsflaskorna med humant normalt immunglobulin 10 %. Fyll infusionsaggregatet och lägg den åt sidan tills rekombinant humant hyaluronidas har administrerats. • Om det krävs mer än en injektionsflaska för att uppnå full dos ska efterföljande injektionsflaskor punkteras efter att den första injektionsflaskan har administrerats fullständigt.	
9. Förbered pumpen: Följ tillverkarens instruktioner om hur man förbereder pumpen.	

10. Förbered infusionsstället: • Välj ett infusionsställe på mitten eller övre delen av buken eller låret. Se bilden för olika infusionsställen. - o Välj ställen på motsatta sidor av kroppen om du får instruktion om att infundera doser över 600 ml på två ställen. - o Om du använder tre ställen ska de ligga 10 cm från varandra. • Undvik beniga områden, synliga blodkärl, ärr och eventuella områden som är inflammerade eller infekterade. • Byt infusionsställe genom att växla mellan motsatta sidor av kroppen för framtida infusioner. • Rengör infusionsställena med en alkoholtork enligt hälso- och sjukvårdspersonalens instruktion. Låt torka (i minst 30 sekunder).	 
11. För in nålen: • Ta bort nålskyddet. Använd två fingrar och ta ett stadigt grepp om huden så att du får minst 2 till 2,5 cm mellan fingrarna. • För nålen ända in till nålens vingar med en snabb rörelse, rakt in i huden i 90 graders vinkel. Nålens vingar ska ligga mot huden. • Säkra nålen på plats med steril tejp. • Upprepa detta steg om du har ytterligare ett eller två infusionsställen.	90 vinkel mot huden 
12. Kontrollera att nålen sitter korrekt innan du startar infusionen, enligt instruktioner från hälso- och sjukvårdspersonalen.	
13. Säkra nålen till huden: • Säkra nålen/nålarna på plats genom att sätta ett sterilt rent förband över nålen. • Kontrollera infusionsställen/infusionsställena då och då under hela infusionen för att se om de rubbas eller läcker.	

14. Börja med att administrera rekombinant humant hyaluronidas: Dela upp innehållet i lika stora delar mellan alla ställen om du använder mer än ett ställe. Om du använder tryckmetoden för att leverera HY: - Tryck sakta in kolven i den mindre sprutan med rekombinant humant hyaluronidas i en inledande hastighet per infusionsställe på cirka 1 till 2 ml per minut och öka vartefter det tolereras. Om du använder pumpmetoden för att leverera HY: - Om du använder en pump ska du förbereda pumpen att infundera rekombinant humant hyaluronidas i en inledande hastighet per infusionsställe på cirka 60 till 120 ml/timme och öka vartefter det tolereras.	
15. Administrera humant normalt immunglobulin 10 %: Efter att allt rekombinant humant hyaluronidas i den mindre sprutan har infunderats ska sprutan tas bort från nålsetets/infusionsaggregatets nav. Anslut infusionsaggregatet till IG-behållaren/injektionsflaskan eller den större sprutan med humant normalt immunglobulin 10 % till nålsetet. Administrera humant normalt immunglobulin 10 % med en pump i de hastigheter som ordinerats av hälso- och sjukvårdspersonalen och starta infusionen.	
16. Spola infusionsaggregatet när infusionen är klar om hälso- och sjukvårdspersonalen har anvisat dig att göra det: Om hälso- och sjukvårdspersonalen har instruerat dig ska du ansluta en natriumkloridpåse till infusionsaggregatet/nålsetet för att trycka upp humant normalt immunglobulin 10 % till nålens vingar.	
17. Ta bort nålsetet: - Ta bort nålsetet genom att lossa på förbandet i alla kanter. - Dra nålvingarna rakt uppåt. - Tryck försiktigt med en liten bit kompress över stickstället och täck med ett skyddande förband. - Släng alla nålar i en riskavfallsbehållare. - Kassera riskavfallsbehållaren enligt instruktionerna som medföljer behållaren eller kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen.	
18. Registrera infusionen: - Dra av den avtagbara etiketten som innehåller produktens tillverkningssatsnummer och utgångsdatum från HyQvia-injektionsflaskan och sätt fast etiketten i din infusionsdagbok. - Anteckna datum, klockslag, dos, infusionsställe(n) (som hjälp när du ska byta ställe) och eventuella reaktioner efter varje infusion. - Kasta eventuell oanvänd produkt i injektionsflaskan och engångsartiklarna enligt rekommendationerna från hälso- och sjukvårdspersonalen. - Följ upp med läkaren enligt de anvisningar du har fått.	

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar som huvudvärk, frossa och kroppssmärter kan reduceras genom minskad infusionshastighet.

Allvarliga biverkningar

Infusioner av läkemedel som HyQvia kan ibland leda till allvarliga, men sällsynta, allergiska reaktioner. Du kan uppleva ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock. Läkarna är medvetna om dessa eventuella biverkningar och övervakar dig under och efter de inledande infusionerna.

Typiska tecken eller symtom inkluderar: berusningskänsla, yrsel, svimningskänsla, hudutslag och klåda, svullnad i munnen eller i halsen, svårighet att andas, väsande andning, onormal hjärtrytm, bröstsmärter, blå läppar, fingrar eller tår, suddig syn.

Om du märker något av dessa tecken under infusionen ska du omedelbart tala med läkare eller sjuksköterska.

När du använder HyQvia hemma måste du utföra infusionen i närvaro av en vårdare som är utsedd för ändamålet. Vårdaren hjälper dig att upptäcka allergiska reaktioner, avbryta infusionen och skaffa hjälp om det behövs.

Se även avsnitt 2 i denna bipacksedel om risken för allergiska reaktioner och användning av HyQvia i hemmet.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma vid fler än 1 av 10 infusioner):

Lokala reaktioner vid infusionsstället (innefattar alla reaktioner vid infusionsstället som anges nedan). Reaktionerna försvinner i regel inom några dagar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma vid upp till 1 av 10 infusioner):

- huvudvärk
- illamående
- reaktioner vid infusionsstället, inklusive smärta, obehag, ömhet, rodnad, svullnad och klåda
- värmekänsla, feber
- svaghet (asteni), trötthet (utmattning), brist på energi (letargi) och allmänt dåligt mående (nedstämdhet/obehag).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma vid upp till 1 av 100 infusioner):

- yrsel
- migrän
- förnimmelser som domningar och stickningar (parestesi)
- snabba hjärtslag (takykardi)
- högt blodtryck (hypertoni)
- buksmärta/bukömheter
- svullen magen (utspänd buk)
- diarré
- kräkningar
- hudrodnad (erytem)
- utslag
- klåda (pruritus)
- kliande utslag (urtikaria)
- muskelsmärta (myalgi)
- ledvärk (artralgi)
- ryggont

- smärta i extremiteter (inklusive obehag i armar och ben)
- muskuloskeletal bröstsmärta
- stelhet i lederna
- reaktioner vid infusionsstället, t.ex. missfärgning, blåmärken, rodnad (hematom), blödning, punktion av blodkärl, massa (nodul), induration, svullnad (ödem), frossa, brännande känsla och utslag.
- genital svullnad

Sällsynta biverkningar (kan förekomma vid upp till 1 av 1 000 infusioner):

- skakning (tremor)
- stroke
- lågt blodtryck (hypotension)
- andningssvårigheter (dyspné)
- smärta i lumsken
- brun urin (hemosiderinuri)
- överdriven svettning (hyperhidros)
- inflammation vid infusionsstället
- värme vid infusionsstället
- förmimmelser som domningar och stickningar vid infusionsstället (parestesi vid infusionsstället)
- positivt Coombs-test.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- inflammation i de hinnor som omger hjärnan och ryggmärgen (aseptisk meningit)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- läckage vid infusionsstället
- influensaliknande sjukdom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur HyQvia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Får ej skakas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om lösningarna är grumliga eller innehåller partiklar eller fällningar.

Oanvänd lösning i öppnade injektionsflaskor ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

HyQvia är en enhet med två injektionsflaskor som innehåller:

- en lösning med rekombinant humant hyaluronidas (steg 1 i HyQvia/infundera denna först) och
- en lösning med humant normalt immunglobulin 10 % (steg 2 i HyQvia/infundera denna sist).

Innehållet i respektive injektionsflaska beskrivs nedan:

1. Rekombinant humant hyaluronidas

Denna injektionsflaska innehåller rekombinant humant hyaluronidas.

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumfosfat, humant albumin, etylendiamintetraättiksyra (EDTA), dinatrium, kalciumklorid och vatten för injektionsvätskor (se även avsnitt 2, **”HyQvia innehåller natrium”**).

2. Humant normalt immunglobulin 10 %

En ml av lösningen i denna injektionsflaska innehåller 100 mg humant normalt immunglobulin av vilket minst 98 % är immunglobulin G (IgG).

Den aktiva substansen i HyQvia är humant normalt immunglobulin. Läkemedlet innehåller spårmängder av immunglobulin A (IgA) (inte mer än 140 mikrogram/ml, 37 mikrogram i genomsnitt).

Övriga innehållsämnen i denna injektionsflaska är glycin och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

HyQvia 100 mg/ml infusionsvätska, lösning för subkutan användning (infunderas under huden).

HyQvia levereras som en förpackning som innehåller:

- en glasinjektionsflaska med rekombinant humant hyaluronidas, och
- en glasinjektionsflaska med humant normalt immunglobulin 10 %.

Rekombinant humant hyaluronidas är en klar och färglös lösning.

Humant normalt immunglobulin 10 % är en klar och färglös eller svagt gul lösning.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Rekombinant humant hyaluronidas	Humant normalt immunglobulin 10 %	
Volym (ml)	Protein (g)	Volym (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.