

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

HyQvia este disponibil ca o unitate cu două flacoane, conținând un flacon cu imunoglobulină umană normală (imunoglobulină 10% sau Ig 10%) și un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20).

Imunoglobulină umană normală (Ig sc)*

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală	100 mg
(conținut de cel puțin 98% IgG)	

Fiecare flacon de 25 ml conține imunoglobulină umană normală 2,5 g

Fiecare flacon de 50 ml conține imunoglobulină umană normală 5 g

Fiecare flacon de 100 ml conține imunoglobulină umană normală 10 g

Fiecare flacon de 200 ml conține imunoglobulină umană normală 20 g

Fiecare flacon de 300 ml conține imunoglobulină umană normală 30 g

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

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

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

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

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

Conținutul maxim de IgA este de 140 micrograme/ml.

*Produs din plasma donatorilor umani.

Excipienți cu efecte cunoscute:

- Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

Hialuronidaza umană recombinantă este o glicoproteină purificată formată din 447 aminoacizi produși în celulele ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

- Sodiu (sub formă de clorură și fosfat)

Conținutul total de sodiu al hialuronidazei umane recombinante este de 4,03 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Ig 10% este o soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau galben deschis. Soluția are un pH de 4,6-5,1 și o osmolalitate de 240-300 mOsmol/kg.

Hialuronidaza umană recombinantă este o soluție limpede, incoloră. Soluția are un pH de 6,5-8,0 și o osmolalitate de 290-350 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară cu producere de anticorpi afectată (vezi pct. 4.4).
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care suferă de infecții grave sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și, fie cu insuficiență confirmată de anticorpi specifici (PSAF)*, fie cu un nivel de IgG seric de < 4 g/l.

*PSAF = incapacitatea de a crește de cel puțin două ori titrul de anticorpi IgG la vaccinurile pneumococic polizaharidic și cu antigene polipeptidice

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia de substituție trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor.

Doze

Doza și schema de administrare depind de indicație.
Medicamentul trebuie administrat subcutanat.

În terapia de substituție este posibil să fie necesar ca doza să fie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică și răspunsul clinic. Este posibil ca doza bazată pe greutatea corporală să necesite ajustări în cazul pacienților subponderali sau supraponderali.

Următoarea schemă de administrare este prezentată în scop orientativ:

Terapia de substituție în cazul sindroamelor de imunodeficiență primară (conform definiției de la pct. 4.1.)

Pacienți la care nu s-a administrat anterior tratament cu imunoglobuline

Doza necesară pentru a atinge concentrația minimă de 6 g/l este cuprinsă în intervalul de valori de 0,4-0,8 g/kg corp/lună. Intervalul de administrare pentru menținerea unor concentrații plasmatică constante variază între 2 și 4 săptămâni.

Concentrația plasmatică minimă trebuie determinată și evaluată în relație cu incidența infecțiilor. Pentru a reduce frecvența infecțiilor, poate fi necesară creșterea dozelor, pentru a atinge concentrații plasmatică minime mai mari (> 6 g/l).

La începerea tratamentului, se recomandă ca intervalele de administrare pentru primele perfuzii să fie prelungite gradat de la 1 săptămână la 3 sau 4 săptămâni. Doza lunară cumulată de Ig 10% trebuie divizată în doze pentru 1 săptămână, 2 săptămâni etc., conform intervalelor planificate de tratament cu HyQvia.

Pacienții tratați anterior cu imunoglobulină administrată intravenos

În cazul pacienților care trec direct de la administrarea intravenoasă de imunoglobulină sau la care s-a administrat anterior intravenos o doză de imunoglobulină la care se poate face referire, medicamentul trebuie administrat în aceeași doză și cu aceeași frecvență ca și tratamentul anterior cu imunoglobulină administrată intravenos. În cazul în care pacienții erau tratați conform unei scheme de administrare la interval de 3 săptămâni, creșterea intervalului la 4 săptămâni se poate face prin administrarea a unor doze echivalente per săptămână.

Pacienții tratați anterior cu imunoglobulină administrată subcutanat

În cazul pacienților la care se administrează în prezent imunoglobulină subcutanat, doza inițială de HyQvia este identică cu cea utilizată în tratamentul subcutanat, dar poate fi ajustată pentru un interval de 3 sau 4 săptămâni. Prima perfuzie de HyQvia trebuie efectuată la o săptămână după ultimul tratament cu imunoglobulină efectuat.

Imunodeficiențe secundare (conform definiției de la pct. 4.1)

Doza recomandată este de 0,2-0,4 g/kg corp la fiecare trei până la patru săptămâni.

Limitele minime de IgG trebuie măsurate și evaluate în relație cu incidența infecției. Doza trebuie ajustată după cum este necesar, pentru a obține o protecție optimă împotriva infecțiilor; poate fi necesară o creștere a dozei la pacienții cu infecție persistentă; se poate lua în considerare o reducere a dozei atunci când pacientul nu mai prezintă infecții.

Copii și adolescenți

Dozele la copii și adolescenți (0-18 ani) nu diferă de cele pentru adulți, deoarece dozele în fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutate și sunt ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

- Medicamentul este exclusiv pentru administrare subcutanată, a nu se administra intravenos.
- Înainte de administrare, se vor examina vizual ambele componente ale HyQvia pentru a observa eventuale semne de modificări de culoare sau particule în suspensie.
- Înainte de utilizare, medicamentele păstrate la frigider trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei. Nu se vor utiliza dispozitive de încălzire, nici cuptoare cu microunde.
- A nu se agita.
- Acest medicament este format din două flacoane. Nu amestecați componentele acestui medicament.

Fiecare flacon care conține Ig 10% este furnizat împreună cu cantitatea corespunzătoare adecvată de hialuronidază umană recombinantă, așa cum este prezentat în tabelul de mai jos. Trebuie administrată întreaga cantitate de hialuronidază umană recombinantă, indiferent dacă va fi administrată întreaga cantitate din flaconul care conține Ig 10%. Cele două componente ale medicamentului trebuie administrate secvențial prin același ac, începând cu hialuronidaza umană recombinantă, urmată de Ig 10%, așa cum este descris mai jos.

Schema de administrare a HyQvia		
Hialuronidază umană recombinantă	Imunoglobulină normală umană 10%	
Volum (ml)	Proteină(grame)	Volum (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

În timpul sau după administrarea subcutanată a imunoglobulinei, inclusiv HyQvia, pot apărea scurgeri la nivelul locului de perfuzare. Luați în considerare utilizarea unor ace mai mari și/sau a mai multor locuri de administrare a perfuziei. Orice modificare a dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.

În cazul în care perfuzia subcutanată cu HyQvia este utilizată pentru tratament la domiciliu, terapia trebuie inițiată și monitorizată de un medic cu experiență în instruirea pacienților pentru tratament la domiciliu. Pacientul va fi instruit în legătură cu tehnicile de perfuzare, utilizarea unei pompe de

perfuzie sau a unui injectomat, păstrarea unui jurnal de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse severe posibile și măsurile care trebuie adoptate în cazul apariției acestora.

HyQvia poate fi utilizat prin administrarea unei doze terapeutice întregi în unul sau două locuri, o dată la patru săptămâni. Frecvența administrării și numărul locurilor de injectare pot fi modificate ținând cont de volum, de timpul total de injectare și de tolerabilitate, astfel încât pacientul să utilizeze aceeași doză echivalentă săptămânală. În cazul în care pacientul omite administrarea unei doze, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil și se reia apoi schema de tratament programată, conform recomandărilor.

Componenta Ig 10% trebuie administrată utilizând o pompă. rHuPH20 poate fi administrată manual sau utilizând o pompă. Poate fi necesar un ac de calibrul 24 pentru a permite pacienților să efectueze administrarea la o viteză de 300 ml/oră/loc de perfuzare. Totuși, se pot utiliza și ace cu diametre mai mici, dacă sunt acceptabile viteze de administrare mai lente. Pentru flaconul de 1,25 ml cu hialuronidază umană recombinantă se va utiliza un ac cu calibrul 18-22 pentru a extrage conținutul flaconului, astfel încât să se evite împingerea în interior a dopului sau astuparea acului cu un fragment din cauciuc; pentru toate celelalte flacoane cu alte capacități, pentru a extrage conținutul flaconului, se poate utiliza un dispozitiv cu sau fără ac.

Locurile sugerate pentru administrarea medicamentului sunt partea mediană sau superioară a abdomenului și coapsele. Dacă sunt utilizate două locuri diferite, acestea trebuie să fie pe părțile contralaterale ale corpului. A se evita administrarea în zone cu proeminențe osoase sau cicatriceale. Medicamentul nu trebuie administrat într-o zonă care prezintă semne de infecție sau inflamație acută sau în jurul acesteia, deoarece există pericolul diseminării unei infecții localizate.

Se recomandă administrarea componentei hialuronidază umană recombinantă cu o viteză constantă, iar viteza de administrare a Ig 10% nu trebuie crescută peste viteza recomandată, mai ales dacă pacientul se află la începutul tratamentului cu HyQvia.

Prima dată, se perfuzează întreaga doză de soluție cu hialuronidază umană recombinantă cu o viteză de 1 - 2 ml/minut sau în funcție de toleranță. În interval de 10 minute de la administrarea hialuronidazei umane recombinante, se începe administrarea întregii doze de Ig 10% într-un singur loc, prin același ac subcutanat.

Sunt recomandate următoarele viteze de perfuzare pentru Ig 10% per loc de perfuzare:

	Subiecți < 40 kg		Subiecți ≥ 40 kg	
Interval/Minute	Primele două perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2-3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Primele două perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2 până la 3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)
10 minute	5	10	10	10
10 minute	10	20	30	30
10 minute	20	40	60	120
10 minute	40	80	120	240
Restul perfuziei	80	160	240	300

Dacă pacientul tolerează perfuziile inițiale în doză completă la nivelul locului de injectare și la viteza maximă de administrare, poate fi luată în considerare o creștere a vitezei de administrare pentru perfuziile următoare, decizia fiind la latitudinea medicului și a pacientului.

Pentru instrucțiuni referitoare la utilizarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

HyQvia nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Hipersensibilitate la substanța activă (IgG) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special în cazurile foarte rare de deficiență de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA.

Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la hialuronidază umană recombinantă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Dacă HyQvia este administrat accidental într-un vas sanguin, pacientul poate dezvolta șoc.

Vitezele de perfuzare recomandate la pct. 4.2 trebuie respectate. Pe toată durata administrării, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special în cazul pacienților aflați la începutul tratamentului.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent la pacienții la care se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, când medicamentul care conține imunoglobulină umană normală este schimbat sau dacă a trecut o perioadă mai lungă de timp de la ultima administrare.

Complicațiile potențiale pot fi adesea evitate prin asigurarea faptului că:

- medicamentul este administrat inițial prin perfuzie lentă (vezi pct. 4.2).
- în perioada administrării, pacienții sunt monitorizați cu atenție pentru a descoperi apariția simptomelor. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții la care s-a schimbat tratamentul efectuat cu un medicament similar sau când a trecut un interval lung de la administrarea anterioară, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în primele ore după prima administrare, pentru a detecta potențialele semne de reacții adverse.

Toți ceilalți pacienți trebuie supravegheați pentru cel puțin 20 de minute după administrare.

- Când tratamentul este administrat acasă, pacientul trebuie asistat de o altă persoană responsabilă, care să poată trata reacțiile adverse sau să solicite ajutor în cazul apariției reacțiilor adverse grave. Pacienții care își administrează singuri tratamentul acasă și/sau persoana care supraveghează pacientul trebuie instruiți cu privire la detectarea semnelor precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate.

În cazul apariției reacțiilor adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită perfuzia. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse. În cazul apariției șocului, se oprește imediat perfuzia și se instituie tratamentul medical pentru șoc.

În studiile clinice efectuate nu au fost observate modificări cronice la nivelul tegumentelor. Pacienții trebuie avertizați să raporteze orice inflamație cronică sau apariția unor noduli sau inflamații la nivelul locului de administrare, care persistă mai multe zile.

Hipersensibilitate la Ig 10%

Reacțiile de hipersensibilitate adevărate sunt rare. Acestea pot apărea în mod deosebit la pacienții cu anticorpi anti-IgA care trebuie tratați cu precauție deosebită. Pacienții cu anticorpi anti-IgA la care

tratamentul cu medicamente cu IgG cu administrare subcutanată rămâne singura opțiune, trebuie tratați cu HyQvia numai sub supraveghere medicală strictă.

Rareori, imunoglobulina umană normală poate induce o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienții care au tolerat tratamentul anterior cu imunoglobulină umană normală.

- Dacă pacienții prezintă un risc crescut de reacții alergice, medicamentul trebuie administrat numai atunci când este disponibil echipament de susținere a funcțiilor vitale în cazul apariției unor reacții cu potențial letal.
- Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de anafilaxie/hipersensibilitate (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială).
- În funcție de severitatea reacțiilor asociate și practica medicală, administrarea unei premedicații poate preveni apariția acestui tip de reacții.
- Dacă există o hipersensibilitate severă sau anafilactică la imunoglobulina umană, aceasta trebuie înregistrată în fișa pacientului.

Hipersensibilitate la hialuronidaza umană recombinantă

Orice suspiciune de reacții alergice sau anafilactice induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei și, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

Imunogenitatea hialuronidazei umane recombinante

În studiile clinice efectuate la pacienți la care se administrează HyQvia a fost raportată apariția anticorpilor non-neutralizanți la componenta hialuronidaza umană recombinantă. Există potențialul ca acești anticorpi să dezvolte o reacție încrucișată cu PH20 endogen, care se știe că este exprimat în testiculele, epididimul și sperma adulților. Nu se știe dacă acești anticorpi pot avea o semnificație clinică la om.

Trombembolism

Reacțiile tromboembolice arteriale și venoase care au inclus infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar au fost asociate cu utilizarea imunoglobulinelor. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător înainte de utilizarea imunoglobulinelor. La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru reacții trombotice (de exemplu, vârsta avansată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și afecțiuni vasculare sau episoade trombotice în antecedente, pacienți cu afecțiuni trombofilice dobândite sau ereditare, pacienți cu perioade de imobilizare prelungite, pacienți cu hipovolemie severă, pacienți cu afecțiuni care cresc vâscozitatea sanguină) trebuie manifestată precauție. Se va monitoriza apariția semnelor sau simptomelor de tromboză iar vâscozitatea sanguină trebuie evaluată la pacienții cu risc de hipervâscozitate. Tromboza poate apărea și la pacienții care nu prezintă factori de risc cunoscuți.

Pacienții trebuie informați despre primele simptome ale reacțiilor tromboembolice, incluzând dispnee, dureri la nivelul unui membru și tumefierea acestuia, deficite neurologice de focar și dureri toracice și trebuie sfătuiți să contacteze medicul curant imediat după declanșarea simptomelor.

Anemie hemolitică

Medicamentele care conțin imunoglobulină conțin și anticorpi de grup sanguin (de ex. A, B, D), care pot acționa ca hemolizine. Acești anticorpi se leagă de epitopii de pe hematii (ce pot fi detectați printr-o reacție antiglobulină directă pozitivă [TAD, (testul Coomb)]) și, rareori, pot cauza hemoliză. Pacienții la care se administrează medicamente care conțin imunoglobulină trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor clinice și simptomelor de hemoliză.

Insuficiență renală acută

La pacienții la care se administrează tratament intravenos cu imunoglobulină au fost raportate reacții adverse renale severe, în special la medicamentele care conțin zahăr (HyQvia nu conține zahăr).

Sindrom de meningită aseptică (SMA)

Sindromul de meningită aseptică a fost raportat în asociere cu tratamentul cu imunoglobulină administrată intravenos și subcutanat; simptomele debutează de obicei în decurs de câteva ore până la 2 zile după tratamentul cu imunoglobulină. Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome care includ cefalee severă, rigiditate a gâtului, somnolență, febră, fotofobie, greață și vărsături. Întreruperea administrării tratamentului cu imunoglobulină ar putea determina remiterea SMA în câteva zile, fără sechele. Examenul lichidului cefalorahidian este frecvent pozitiv, cu pleiocitoză de până la câteva mii de celule pe mm³, predominant din seria granulocitelor și valori crescute de proteine, până la câteva sute de mg/dl.

SMA poate apărea mai frecvent în asociere cu tratamentul cu imunoglobulină administrată intravenos, în doze mari (2 g/kg). Din datele obținute după punerea pe piață, nu s-a observat o corelație clară între SMA și dozele mari. La femei a fost observată o incidență crescută a SMA.

Informații importante privind unele componente ale HyQvia

Acest medicament nu conține zaharuri.

Interacțiuni cu testarea serologică

După administrarea de imunoglobuline prin perfuzie, creșterea tranzitorie a diversilor anticorpi transmiși pasiv în sângele pacientului poate determina rezultate fals pozitive ale testelor serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare de suprafață, (de exemplu A, B sau D) poate interfera cu anumite teste serologice pentru depistarea anticorpilor împotriva hematiilor, de exemplu testul antiglobulinic direct (TAD, testul Coombs direct).

Administrarea perfuzabilă de medicamente care conțin imunoglobulină poate determina rezultate fals pozitive ale analizelor care depind de detectarea beta-D-glicanilor pentru diagnosticul infecțiilor fungice. Acestea pot persista în decursul săptămânilor de după administrarea medicamentului.

Microorganisme transmisibile

Imunoglobulina umană normală și albumina serică umană (stabilizatori ai hialuronidazei umane recombinante) sunt produse din plasmă umană. Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor cauzate de utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al grupurilor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea etapelor efective de prelucrare pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestui fapt, atunci când se administrează un medicament preparat din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a microorganismelor infecțioase nu poate fi exclusă în totalitate. De asemenea, acest considerent este valabil și pentru virusuri și alte microorganisme necunoscute sau nou apărute.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Există dovezi clinice ce oferă siguranță în ceea ce privește lipsa transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 împreună cu imunoglobulinele și, de asemenea, se presupune că anticorpii conținuți au o contribuție importantă privind siguranța virală.

Conținut de sodiu

Componenta Ig 10% este practic fără sodiu. Hialuronidaza umană recombinantă conține sodiu în următoarea cantitate (mg) per flacon:

1,25 ml – 5,0 mg
2,5 ml – 10,1 mg
5 ml – 20,2 mg
10 ml – 40,3 mg
15 ml – 60,5 mg

Aceste valori sunt echivalente cu 0,25 până la 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile atât în cazul adulților, cât și în cazul copiilor și adolescenților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri care conțin virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobulină poate influența pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și până la 3 luni eficacitatea vaccinurilor care conțin virusuri vii atenuate, cum sunt cele pentru rujeolă, rubeolă, oreion și varicelă. După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de utilizarea unui vaccin care conține virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, perioada în care este prezentă influențarea imunității poate persista până la 1 an. De aceea, trebuie să se verifice titrul de anticorpi la pacienții la care se administrează un vaccin împotriva rujeolei.

Copii și adolescenți

Interacțiunile enumerate sunt valabile atât în cazul adulților, cât și în cazul copiilor și adolescenților.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în sarcină nu a fost stabilită în studii clinice controlate și, de aceea, trebuie administrat cu precauție la femeile gravide și mamele care alăptează.

Nouă femei cărora li s-a administrat anterior tratament cu HyQvia au fost înscrise într-un Registru de evidență a sarcinilor post-autorizare cu caracter prospectiv, necontrolat, multicentric (Studiul 161301). Dintre cele 8 sarcini cu rezultate cunoscute, 8 au fost nașteri vii cu scoruri APGAR normale. Nu au existat complicații specificate la travaliu sau naștere. Nu s-au raportat evenimente adverse asociate cu HyQvia. Patru mame au fost testate pentru anticorpi anti-rHuPH20 neutralizanți sau de legare și nu s-au detectat anticorpi.

S-a demonstrat că medicamentele care conțin imunoglobulină traversează placenta, în mod crescut în timpul celui de-al treilea trimestru. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

Au fost realizate studii de toxicologie asupra dezvoltării și funcției de reproducere cu hialuronidază umană recombinantă la șoareci și iepuri. Nu au fost asociate reacții adverse asupra sarcinii și dezvoltării fetale cu anticorpii anti-rHuPH20. În aceste studii, anticorpii materni față de hialuronidaza umană recombinantă au fost transferați la fetus in utero. Efectele anticorpilor față de componenta

hialuronidază umană recombinantă din HyQvia asupra embrionului uman sau asupra dezvoltării umane fetale sunt în prezent necunoscute (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt excretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului de agenți patogeni cu poartă de intrare mucoasă. Un nou-născut din cadrul Registrului de evidență a sarcinilor (Studiul 161301) a fost alăptat. Toate evenimentele adverse au fost raportate ca neavând legătură cu tratamentul anterior cu HyQvia sau administrat la momentul raportării.

Fertilitatea

În prezent nu sunt disponibile date clinice de siguranță cu HyQvia în ceea ce privește fertilitatea.

Experiența clinică în ceea ce privește imunoglobulinele sugerează că nu este preconizată apariția unor efecte nocive ale Ig 10% asupra fertilității.

Studiile la animale privind potențialul funcției de reproducere efectuate cu dozele utilizate pentru facilitarea administrării de Ig 10% nu indică efecte nocive directe sau indirecte ale hialuronidazei umane recombinante (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

HyQvia nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de ex. poate da stări de amețeală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) raportate la administrarea de HyQvia au fost reacțiile locale. Cele mai frecvente RA sistemice raportate au fost cefaleea, fatigabilitatea și febra. Majoritatea acestor RA au fost de intensitate ușoară sau moderată.

Imunoglobulină umană normală

Pot apărea ocazional reacții adverse cum sunt frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralгии, scădere a tensiunii arteriale și dureri lombare moderate.

Rareori, imunoglobulina umană normală poate induce o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările precedente.

Reacții la nivelul locului de administrare: tumefiere, durere, eritem, indurație, căldură locală, prurit, echimoze și erupții cutanate, pot să apară frecvent.

La administrarea de imunoglobulină umană normală au fost observate cazuri de meningită aseptică tranzitorie, reacții hemolitice tranzitorii, creșteri ale valorilor creatininei serice și/sau insuficiență renală acută, vezi pct. 4.4.

Reacțiile tromboembolice, cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă au fost observate rareori la administrarea i.v. și s.c. a medicamentelor care conțin imunoglobulină.

Hialuronidază umană recombinantă

După punerea pe piață, cele mai frecvente reacții adverse în timpul utilizării hialuronidazei umane recombinante în forme farmaceutice similare cu administrare subcutanată pentru dispersia și absorbția lichidelor sau medicamentelor administrate subcutanat au fost reacții ușoare la nivelul locului de perfuzare, cum sunt eritemul și durerea. Edemul a fost raportat mai frecvent în asociere cu administrarea subcutanată a unor cantități mari de lichide.

Anticorpi împotriva hialuronidazei umane recombinante

În total 13 subiecți din cei 83 care au participat la studiul pivot au dezvoltat anticorpi capabili să lege hialuronidaza umană recombinantă (rHuPH20), cel puțin o dată în decursul studiului clinic. Acești anticorpi nu au fost capabili să neutralizeze hialuronidaza umană recombinantă. Nu a putut fi demonstrată o asociere temporară între reacțiile adverse și prezența anticorpilor anti-rHuPH20. De asemenea, nu s-a înregistrat o creștere a incidenței sau severității reacțiilor adverse la pacienții care au dezvoltat anticorpi la hialuronidaza umană recombinantă.

Tabel cu reacții adverse

Siguranța HyQvia a fost evaluată în 4 studii clinice (160602, 160603, 160902 și 161101) la 124 pacienți unici cu imunodeficiență primară IDP, cărora li s-au administrat 3202 perfuzii.

Tabelul prezentat mai jos este conform clasificării pe aparate, sisteme și organe a sistemului MedDRA (ASO și în funcție de termenul preferat).

Frecvențele per perfuzare au fost evaluate utilizând convenția următoare: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efecte nedorite sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

<u>Frecvența reacțiilor adverse (RA) la administrarea HyQvia</u>				
<u>Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)</u>	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături, greață, dureri abdominale (inclusiv în etajul abdominal superior și inferior și sensibilitate), diaree	Distensie abdominală	

Frecvența reacțiilor adverse (RA) la administrarea HyQvia				
Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții locale (totale) ^a : Durere la nivelul locului de administrare (inclusiv disconfort, sensibilitate, dureri inghinale)	Reacții locale (totale): Eritem la nivelul locului de administrare, tumefiere la nivelul locului de administrare (inclusiv edem și tumefiere locală), prurit la nivelul locului de administrare (inclusiv prurit vulvovaginal) Febră, stări astenice (inclusiv astenie, fatigabilitate, letargie și stare generală de rău)	Reacții locale (totale): Depigmentări la nivelul locului de administrare, echimoze la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, hemoragie), formațiune tumorală la nivelul locului de administrare (inclusiv nodul), căldură la nivelul locului de administrare, indurație la nivelul locului de administrare, edeme gravitaționale/tumefacție genitală ^b (inclusiv edem genital, tumefacție scrotală și vulvovaginală) Edeme (inclusiv periferice, tumefacții), frisoane hiperhidroză	Senzație de arsură
Investigații diagnostice			Test Coombs direct pozitiv	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, dureri toracice musculo-scheletice	Artralgie, dureri de spate, dureri la nivelul extremităților	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Migrenă, amețeli	Parestezii
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Eritem, erupții (inclusiv eritematoasă, papulară, maculo-papulară), prurit, urticarie	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Hemosiderinurie

^a Următoarele RA nu sunt enumerate, dar au fost incluse în frecvența reacțiilor locale: senzație de căldură, parestezii la nivelul locului de administrare.

^b Edemele gravitaționale/tumefacția genitală au fost observate consecutiv administrărilor la nivelul cadranelor abdominale inferioare.

Pe lângă reacțiile adverse remarcate în studiile clinice, următoarele reacții adverse au fost raportate în experiența de după punerea pe piață a medicamentului (frecvența acestor reacții nu este cunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)):

Infecții și infestări: meningită aseptică

Tulburări ale sistemului imunitar: hipersensibilitate

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: afecțiuni asemănătoare gripei, scurgeri la nivelul locului de perfuzie

Pe lângă reacțiile adverse enumerate mai sus, următoarele reacții adverse au fost raportate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor care conțin imunoglobulină: șoc anafilactic, reacție anafilactică/anafilactoidă, tremur, tahicardie, hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, paloare, extremități reci, dispnee, parestezii orale, tumefiere a feței, dermatită alergică, rigiditate musculo-scheletică, urticarie la nivelul locului de administrare, erupție cutanată la nivelul locului de administrare, creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei.

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Reacțiile locale observate în decursul studiului clinic pivot au inclus o tumefiere ușoară la nivelul locului de administrare (prezentă la majoritatea perfuziilor) indusă de volumul mare de lichide perfuzate, dar, în general, nu au fost considerate reacții adverse decât dacă au cauzat un disconfort. Numai în două cazuri reacțiile adverse locale au fost severe, un caz cu durere și un caz cu tumefiere la nivelul locului de administrare. Au fost două cazuri cu edem tranzitoriu la nivelul organelor genitale, unul considerat sever, care a fost cauzat de difuziunea medicamentului de la nivelul locului de administrare în abdomen. În timpul studiului clinic nu au fost observate modificări tegumentare care să nu se remită.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, inclusiv din punct de vedere al naturii, frecvenței, severității și reversibilității reacțiilor adverse, rezultatele studiilor clinice indică profiluri de siguranță similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Consecințele supradozajului nu sunt cunoscute.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică (imunoglobulină umană normală): ser imun și imunoglobuline - imunoglobuline, imunoglobulină umană normală, codul ATC: J06BA01

Mecanism de acțiune

Componenta Ig 10% conferă efectul terapeutic al acestui medicament. Hialuronidaza umană recombinantă facilitează dispersia și absorbția Ig 10%.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG), cu un spectru larg de anticorpi pentru opsonizarea și neutralizarea microorganismelor infecțioase. Imunoglobulina umană normală conține anticorpii IgG prezenți la populația normală. Este obținută, în general, din plasmă umană prelevată de la cel puțin 1000 de donări. Prezintă o distribuție a subclaselor de IgG foarte asemănătoare cu cea din plasma umană nativă. Administrarea unor doze adecvate de imunoglobulină umană normală poate aduce valorile excesiv de scăzute ale IgG la nivelul valorilor normale.

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acționează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța administrării HyQvia au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3 (160603) la 83 de pacienți cu imunodeficiență primară - IDP. Pacienții au fost tratați cu HyQvia la interval de 3 sau 4 săptămâni, pe o perioadă totală de 12 luni (după o scurtă perioadă de titrare a dozei terapeutice). Doza de HyQvia s-a bazat pe tratamentul anterior cu Ig 10% administrată intravenos (între 320 și 1000 mg/kg corp/4 săptămâni) și a fost adaptată individual, asigurându-se valori adecvate de IgG pe parcursul studiului.

Rezultatele studiului au evidențiat o incidență a infecțiilor bacteriene acute severe diagnosticate de 0,025 (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 99% 0,046) per an în decursul tratamentului cu HyQvia. Incidența generală a infecțiilor a fost mai mică în timpul administrării de HyQvia decât în decursul celor trei luni de administrare intravenoasă a Ig 10%: estimarea punctuală a incidenței anuale a tuturor infecțiilor a fost de 2,97 (ÎI 95%: între 2,51 și 3,47) pentru HyQvia și de 4,51 (ÎI 95%: între 3,50 și 5,69) pentru perfuziile intravenoase cu Ig 10%.

În cazul utilizării HyQvia, aproape toți pacienții au reușit să atingă același interval între administrarea dozelor ca și în administrarea intravenoasă. La șaptezeci și opt (78) dintre cei 83 de pacienți (94%) s-a menținut același interval între administrarea dozelor de 3 sau 4 săptămâni, în timp ce la un pacient intervalul a fost redus de la 4 la 3 săptămâni, la un pacient intervalul a fost redus de la 4 la 2 săptămâni și la un pacient intervalul a fost redus de la 3 la 2 săptămâni (2 pacienți s-au retras în timpul perioadei de titrare a dozei terapeutice).

Numărul mediu de locuri de administrare a perfuziei cu HyQvia per lună a fost de 1,09, ușor mai scăzut decât numărul mediu de locuri de administrare a perfuziei intravenoase cu Ig 10% necesar în decursul studiului (1,34) și mult mai scăzut decât numărul mediu de locuri de administrare a perfuziei subcutanate cu Ig 10% (21,43).

66 de pacienți care au finalizat studiul clinic pivotal de fază 3 au fost incluși într-un studiu de extensie (160902) pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității pe termen lung a HyQvia în IDP. Expunerea combinată generală a pacienților cu IDP în ambele studii a fost de 187,69 pacienți-ani; cea mai lungă expunere în cazul adulților a fost de 3,8 ani și în cazul copiilor și adolescenților de 3,3 ani.

Copii și adolescenți

HyQvia a fost evaluat la 24 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 13 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și < 12 ani și 11 cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, tratați pentru o perioadă de până la 3,3 ani cu o experiență generală în ceea ce privește siguranța echivalentă cu 48,66 pacienți-ani (așa cum este descris la pct. Eficacitate și siguranță clinică). Nu au fost observate diferențe apreciable în ceea ce privește efectele farmacodinamice, eficacitatea și siguranța HyQvia între copii și adolescenți și adulți. Vezi pct. 4.2 și 4.8.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu HyQvia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul imunodeficienței primare, ca model de terapie de substituție. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării subcutanate a HyQvia, concentrațiile plasmatice maxime de IgG sunt atinse în circulația pacientului după un interval cuprins între 3 și 5 zile.

Datele din studiile clinice cu HyQvia arată că poate fi menținută o concentrație plasmatică minimă de IgG prin administrarea unei doze de 320 până la 1000 mg/kg/4 săptămâni, la interval de 3 sau 4 săptămâni.

Proprietățile farmacocinetice ale HyQvia au fost evaluate într-un studiu clinic la pacienți cu imunodeficiență primară IDP cu vârsta de 12 ani și peste. Rezultatele farmacocinetice sunt prezentate în tabelul de mai jos, comparativ cu datele obținute în cadrul aceluiași studiu după administrarea intravenoasă a Ig 10%.

IgG și complexe IgG sunt scindate în celulele sistemului reticuloendotelial.

Parametrii farmacocinetici ai HyQvia, comparativ cu administrarea intravenoasă de Ig 10%		
Parametru	Valoare medie HyQvia (Î 95%) N=60	Valoare medie Ig 10% i.v. (Î 95%) N=68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17.)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (între 9,4 și 11,2)	10,1 (între 9,5 și 10,9)
ASC pe săptămână [g*zile/l]	90,52 (între 83,8 și 9)	93,9 (între 89,1 și 102,1)
T _{max} [zile]	5,0 (între 3,3 și 5,1)	0,1 (între 0,1 și 0,1)
Clearance aparent sau clearance [ml/kg și zi]	1,6 (între 1,4 și 1,79)	1,4 (între 1,2 și 1,4)
Timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare [zile]	45,3 (între 41,0 și 60,2)	35,7 (între 32,4 și 40,4)

Copii și adolescenți

În studiul clinic cu HyQvia, nu au fost observate diferențe între concentrațiile plasmatice minime ale IgG între adulți și copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman.

Siguranța Ig 10% a fost demonstrată în câteva studii non-clinice. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu se pot realiza din cauza inducerii și interferenței prin dezvoltarea anticorpilor față de proteinele heterologe.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen sau mutagen al hialuronidazei umane recombinante. Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șoareci, iepuri și maimuțe *cynomolgus* expuse la anticorpi care se leagă de hialuronidaza umană recombinantă și hialuronidaza specifică speciei. La masculii și femelele de cobai imunizați pentru a produce anticorpi față de hialuronidază, a fost observată o infertilitate reversibilă. Cu toate acestea, în urma imunizării la șoareci, iepuri, oi sau maimuțe *cynomolgus*, anticorpilor față de hialuronidază nu au influențat reproducerea. Efectele anticorpilor care se leagă de hialuronidaza umană recombinantă asupra fertilității la om nu sunt cunoscute.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon cu imunoglobulină umană normală (Ig 10%)

Glicină

Apă pentru preparate injectabile

Flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

Clorură de sodiu

Fosfat de sodiu dibazic

Albumină umană

Sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA)

Clorură de calciu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu imunoglobulină umană normală (Ig 10%)

Flacon (sticlă de tip I) conținând 25, 50, 100, 200 sau 300 ml soluție, prevăzut cu dop (cauciuc bromobutilic).

Flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

Flacon (sticlă de tip I) conținând 1,25; 2,5; 5, 10 sau 15 ml soluție, prevăzut cu dop (cauciuc clorobutilic).

Mărime de ambalaj:

Un flacon care conține Ig 10% și un flacon care conține hialuronidază umană recombinantă, într-o unitate cu două flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul trebuie adus la temperatura camerei înainte de utilizare. A nu se utiliza dispozitive de încălzire, nici cuptoare cu microunde.

Ig 10% este o soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau galben deschis. Hialuronidaza umană recombinantă este o soluție limpede, incoloră.

Înainte de administrare, flacoanele trebuie examinate vizual pentru a observa eventuale semne de modificări de culoare sau particule în suspensie. Nu trebuie utilizate soluțiile care sunt tulburi sau care prezintă particule sau depozite.

A nu se agita.

A nu se amesteca componentele de HyQvia înainte de administrare.

A nu se utiliza dispozitive de acces la flacon cu aerisire pentru extragerea hialuronidazei umane recombinante din flacoane.

Se vor respecta măsurile de asepsie la prepararea și administrarea HyQvia. În cazurile în care sunt necesare mai multe flacoane de medicament Ig 10% și hialuronidază umană recombinantă pentru a obține doza necesară pentru perfuzie, Ig 10% și/sau hialuronidaza umană recombinantă trebuie preparate separat înainte de administrare în recipiente adecvate pentru soluție. Flacoanele parțial utilizate trebuie aruncate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Mai 2013
Data reînnoirii: 8 Ian 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

09/2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA) privind siguranța pe termen lung a HyQvia la pacienți tratați cu HyQvia. Scopul studiului propus este obținerea unor date suplimentare pe termen lung (inclusiv evaluarea anticorpilor anti-rHuPH20) privind siguranța HyQvia și evaluarea schemelor de tratament prescrise și a administrării produsului HyQvia în practica clinică standard.	trimestrul al 4-lea al anului 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (2,5 g, 5 g, 10 g, 20 g și 30 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată
imunoglobulină umană normală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Flaconul cu imunoglobulină umană normală: 100 mg/ml, din care cel puțin 98% este IgG
Conținutul maxim de imunoglobulină A (IgA): 140 micrograme/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Flaconul cu imunoglobulină umană normală: glicină, apă pentru preparate injectabile.

Flaconul cu hialuronidază umană recombinantă: hialuronidază umană. Clorură de sodiu, fosfat de sodiu, albumină umană, acid etilendiaminotetraacetic disodic, clorură de calciu, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată

1 flacon imunoglobulină umană normală

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

1 flacon hialuronidază umană recombinantă

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.
Nu amestecați cele două flacoane înainte de administrare.
Administrați mai întâi hialuronidaza umană recombinantă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.
A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

HyQvia 100 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI CARE CONȚINE IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ (5 g, 10 g, 20 g și 30 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată
imunoglobulină umană normală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Imunoglobulină: 100 mg/ml, din care cel puțin 98% este IgG
Conținutul maxim de imunoglobulină A (IgA): 140 micrograme/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicină, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată.

1 flacon

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.

A se perfuza al 2-lea.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL
NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR****7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Austria

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CARE CONȚINE IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ (2,5 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată
Imunoglobulina umană normală
Numai pentru administrare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se perfuza al 2-lea.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 g / 25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CARE CONȚINE HIALURONIDAZĂ RECOMBINANTĂ UMANĂ (2,5 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată pentru HyQvia hialuronidază

Numai pentru administrare subcutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se perfuza primul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CARE CONȚINE HIALURONIDAZĂ RECOMBINANTĂ UMANĂ (1,25 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată pentru HyQvia hialuronidază

Numai pentru administrare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se perfuza primul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată imunoglobulină umană normală

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este HyQvia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați HyQvia
3. Cum să utilizați HyQvia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează HyQvia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este HyQvia și pentru ce se utilizează

Ce este HyQvia

HyQvia conține două soluții perfuzabile (picătură cu picătură) care se administrează sub tegument (perfuzie subcutanată sau s.c.). Este furnizat sub forma unui ambalaj care conține un flacon cu imunoglobulină umană normală 10% (substanța activă) și un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (o substanță care ajută imunoglobulina umană normală 10% să ajungă în sângele dumneavoastră).

Imunoglobulina umană normală 10% aparține unei clase de medicamente denumite „imunoglobuline normale umane”. Imunoglobulinele sunt cunoscute și sub denumirea de anticorpi și se găsesc în sângele persoanelor sănătoase. Anticorpii fac parte din sistemul imunitar (modul natural de apărare al organismului) și ajută organismul să se lupte cu infecțiile.

Cum acționează HyQvia

Imunoglobulina din flacon a fost preparată din sânge provenit de la persoane sănătoase. Medicamentele funcționează exact în același mod ca imunoglobulinele naturale prezente în sânge. Hialuronidaza umană recombinantă este o proteină care facilitează administrarea subcutanată prin perfuzare (picătură cu picătură) a imunoglobulinelor și pătrunderea acestora în circulația sângelui.

Pentru ce se utilizează HyQvia

HyQvia se utilizează la pacienți cu un sistem imunitar slăbit, care nu au suficienți anticorpi în sânge și au tendința de a dezvolta infecții frecvente. Administrarea regulată a unor doze suficiente de HyQvia poate aduce la o valoare normală concentrația scăzută a imunoglobulinelor din sânge (terapie de substituție).

HyQvia este prescris în terapia de substituție pentru pacienți cu incapacitate sau cu capacitate redusă de a produce anticorpi inclusiv următoarele grupe:

- pacienți cu incapacitate înăscută sau cu capacitate redusă de a produce anticorpi (imunodeficiențe primare).
- pacienții care experimentează infecții grave sau recurente din cauza unui sistem imunitar slăbit, ca urmare a altor afecțiuni sau tratamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați HyQvia

Nu administrați HyQvia prin injectare sau perfuzie

- dacă sunteți alergic la imunoglobuline, hialuronidază, hialuronidază recombinantă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6, „Conținutul ambalajului și alte informații”).
- dacă aveți anticorpi anti-Imunoglobulină A (IgA) în sângele dumneavoastră. Acest lucru se poate întâmpla în cazul în care aveți deficiență de IgA. Deoarece HyQvia conține urme reziduale de IgA, este posibil să dezvoltați o reacție alergică.
- într-un vas de sânge (intravenos).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra sau utiliza HyQvia, trebuie să luați în considerare următoarele avertismente și precauții. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Datele privind efectele utilizării pe termen lung a hialuronidazei umane recombinante asupra sarcinii, alăptării și fertilității sunt limitate. HyQvia trebuie utilizat la femei gravide și care alăptează numai după o discuție prealabilă cu medicul dumneavoastră.

Reacții alergice

Este posibil să fiți alergic la imunoglobuline, fără a ști lucrul acesta. Reacțiile alergice, cum sunt scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șocul anafilactic (o scădere bruscă a tensiunii arteriale, însoțită de alte simptome, cum sunt umflare a gâtului, dificultăți la respirație și erupție pe piele) sunt rare, dar pot apărea ocazional, chiar dacă nu ați avut înainte probleme în cazul administrării unor tratamente similare. În cazul în care aveți deficit de IgA, cu anticorpi anti-IgA, prezentați un risc crescut de reacții alergice. Semnele sau simptomele acestor reacții alergice rare includ:

- senzație de confuzie, amețeli sau leșin,
- erupții pe piele și mâncărime, umflare la nivelul gurii sau gâtului, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare,
- frecvență anormală a bătăilor inimii, dureri în piept, colorare în albastru a buzelor sau degetelor de la mâini și picioare,
- tulburări de vedere

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra HyQvia mai întâi încet și vă vor monitoriza pe tot parcursul primelor perfuzii, astfel încât orice reacție alergică să fie detectată și tratată imediat.

- Dacă observați apariția oricărui semn în timpul perfuziei, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Ei vor decide dacă viteza perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită complet.

Viteza de administrare

Este foarte important ca medicamentul să fie administrat cu o viteză de perfuzare corectă. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor sfătui cu ce viteză trebuie să administrați HyQvia la domiciliu (vezi pct. 3, „**Cum să utilizați HyQvia**”).

Monitorizarea în timpul perfuziei

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent dacă:

- vi se administrează HyQvia pentru prima dată.
 - vi s-a administrat altă imunoglobulină și ați trecut la tratamentul cu HyQvia.
 - a existat un interval lung de timp (de exemplu mai mult de 2 sau 3 intervale între administrările perfuziei) de la ultima administrare de HyQvia.
- În aceste cazuri, veți fi monitorizat cu atenție pe parcursul primei perfuzii și în prima oră după oprirea acesteia.

În toate celelalte cazuri trebuie să fiți monitorizat pe parcursul perfuziei și cel puțin 20 de minute după ce vi s-a administrat HyQvia, în cazul primelor câtorva perfuzii.

Tratamentul la domiciliu

Înainte de a începe tratamentul la domiciliu, va trebui să desemnați o persoană care să vă supravegheze. Dumneavoastră și persoana care vă supraveghează veți fi instruiți să detectați semnele precoce ale reacțiilor adverse, în special reacțiile alergice. Această persoană trebuie să vă supravegheze pentru a observa apariția eventualelor reacții adverse. În timpul perfuziei trebuie să încercați să observați primele semne de reacții adverse (pentru mai multe detalii vezi pct. 4, „**Reacții adverse posibile**”).

- Dacă manifestați orice reacții adverse, dumneavoastră sau persoana care vă supraveghează trebuie să opriți perfuzia imediat și să contactați un medic.
- Dacă manifestați o reacție adversă severă, dumneavoastră sau persoana care vă supraveghează trebuie să solicitați imediat un tratament de urgență.

Răspândirea infecțiilor localizate

Nu administrați HyQvia în sau în jurul unei regiuni infectate sau roșii și umflate, deoarece puteți astfel răspândi infecția.

În studiile clinice efectuate nu au fost observate modificări pe termen lung (cronice) la nivelul pielii. Trebuie să raportați medicului dumneavoastră orice inflamație care durează timp îndelungat sau apariția unor umflături (noduli) sau inflamații la nivelul locului de administrare care persistă mai multe zile.

Efecte asupra analizelor de sânge

HyQvia conține mulți anticorpi diferiți, unii dintre aceștia putând influența rezultatele anumitor analize de sânge (teste serologice).

- Înainte de efectuarea unei analize de sânge, informați medicul despre tratamentul pe care îl efectuați cu HyQvia.

Informații despre substanțele din compoziția HyQvia

Imunoglobulina umană normală 10% din compoziția HyQvia și albumina serică umană (componentă a hialuronidazei umane recombinante) sunt produse din plasmă umană (partea lichidă a sângelui). Când medicamentele provin din sânge uman sau plasmă, sunt instituite anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor de la un pacient la altul. Acestea includ:

- selecționarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura faptul că subiecții care prezintă riscul de a fi purtători de infecții sunt excluși și
- testarea fiecărei donări și a eșantioanelor de plasmă pentru a descoperi semnele existenței virusurilor/infecțiilor.

Producătorii acestor medicamente includ în procesarea sângelui și a plasmei anumite etape care pot inactiva sau elimina virusurile. În ciuda acestor măsuri, atunci când se utilizează un medicament preparat din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a unei infecții nu poate fi exclusă în totalitate. De asemenea, acest considerent este valabil și pentru virusuri și alte tipuri de microorganisme necunoscute sau nou apărute.

Măsurile adoptate pentru fabricarea HyQvia sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate, cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B și al hepatitei C precum și pentru virusurile neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitei A și parvovirusul B19.

Imunoglobulinele nu au fost asociate cu infecții cu virusul hepatitei A sau cu parvovirusul B19, probabil datorită faptului că anticorpii împotriva acestor infecții, conținuți în medicament, sunt protectori.

Este recomandat insistent ca de fiecare dată când utilizați HyQvia să înregistrați următoarele date în jurnalul de tratament:

- data administrării,
- numărul de serie al medicamentului și
- volumul injectat, viteza de administrare, numărul și locurile de perfuzare.

Copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți (0-18 ani) sunt valabile aceleași indicații, doze și frecvență de administrare a perfuziilor ca și pentru adulți.

HyQvia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Vaccinări

HyQvia poate reduce eficacitatea anumitor vaccinuri antivirale, de exemplu vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, oreionului și vărsatului de vânt (vaccinuri cu virusuri vii). De aceea, după ce vi s-a administrat HyQvia, este posibil să fie necesar să așteptați timp de până la 3 luni înainte de a vi se administra anumite vaccinuri. Este posibil să fie necesar să așteptați timp de până la 1 an după ce vi s-a administrat HyQvia înainte de a utiliza vaccinul împotriva rujeolei.

- Informați medicul sau asistenta medicală care vă administrează vaccinul despre tratamentul pe care îl efectuați cu HyQvia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În decursul tratamentului cu HyQvia, pacienții pot manifesta reacții adverse (de exemplu amețeli sau greață) care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În acest caz, va trebui să așteptați până la dispariția acestor reacții.

HyQvia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 5,0-60,5 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon de hialuronidază umană recombinantă de HyQvia. Acesta este echivalentul a 0,25-3% din cantitatea zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult. Componenta Ig 10% este practic fără sodiu.

3. Cum să utilizați HyQvia

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

HyQvia trebuie administrat prin perfuzie sub piele (administrare subcutanată sau s.c.).

Tratamentul cu HyQvia va fi inițiat de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, dar vi se poate permite să utilizați medicamentul acasă, după ce vi s-au administrat primele câteva perfuzii sub supraveghere medicală și după ce dumneavoastră (și/sau persoana care vă supraveghează) ați primit un instructaj adecvat. Dumneavoastră împreună cu medicul veți decide dacă puteți utiliza HyQvia la domiciliu. Începeți tratamentul cu HyQvia la domiciliu doar după ce ați primit instrucțiuni complete.

Doze

Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pe baza greutateii dumneavoastră, a tratamentelor anterioare pe care le-ați efectuat și a răspunsului dumneavoastră la tratament. Doza inițială recomandată este cea care furnizează 400 până la 800 mg de substanță activă pe kg corp pe lună. La început vi se va administra un sfert din această doză, la interval de 1 săptămână. Această doză va fi crescută treptat către o doză mai mare, administrată la intervale de 3 sau 4 săptămâni pentru perfuziile următoare. Uneori, medicul dumneavoastră poate recomanda împărțirea dozelor mai mari și administrarea acestora în două locuri diferite, în același timp. Medicul poate ajusta doza și în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Începerea tratamentului

Tratamentul dumneavoastră va fi inițiat de un medic sau o asistentă medicală cu experiență în tratarea pacienților cu un sistem imunitar slab și în ghidarea pacienților pentru tratamentul la domiciliu. Veți fi urmărit cu atenție pe perioada perfuziei și cel puțin 1 oră după oprirea acesteia, pentru a vedea cum tolerați medicamentul. La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor utiliza o viteză de administrare lentă, pe care o vor crește treptat în timpul primei administrări și la administrările ulterioare. După ce medicul sau asistenta medicală au stabilit doza și viteza de administrare adecvate pentru dumneavoastră, vi se va permite să efectuați tratamentul personal, la domiciliu.

Tratamentul la domiciliu

Veți primi instrucțiuni pentru:

- Efectuarea tehnicilor, respectând condițiile de asepsie (excludere a germenilor);
- Utilizarea unei pompe de perfuzie sau a unui injectomat (dacă este necesar);
- Păstrarea unui jurnal de tratament; și
- Măsurile de adoptat în cazul apariției reacțiilor adverse severe.

Trebuie să respectați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră referitoare la doză, viteza de administrare și programul de perfuzare a HyQvia, astfel încât tratamentul să fie adecvat nevoilor dumneavoastră.

	Pacienți < 40 kg		Pacienți ≥ 40 kg	
Interval/Minute	Primele două perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2-3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Primele două perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2 până la 3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)
10 minute	5	10	10	10
10 minute	10	20	30	30
10 minute	20	40	60	120
10 minute	40	80	120	240
Restul perfuziei	80	160	240	300

Dacă aveți scurgeri la nivelul locului de perfuzie

Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă o altă dimensiune de ac ar fi mai adecvată pentru dumneavoastră.

Modificarea dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.

Dacă utilizați mai mult din HyQvia decât trebuie

În cazul în care considerați că ați utilizat mai mult HyQvia decât ar fi trebuit, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

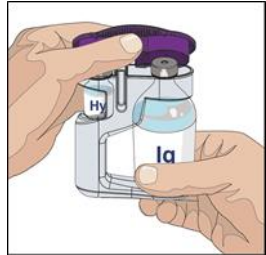
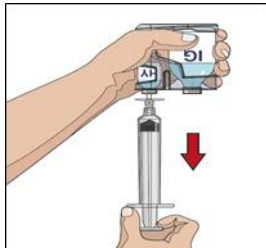
Dacă uitați să utilizați HyQvia

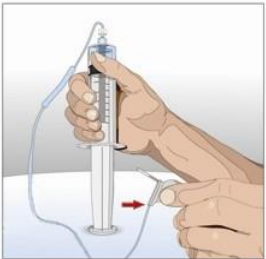
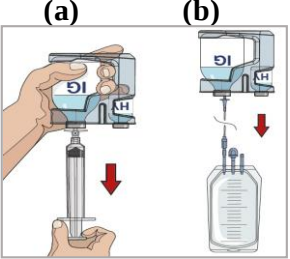
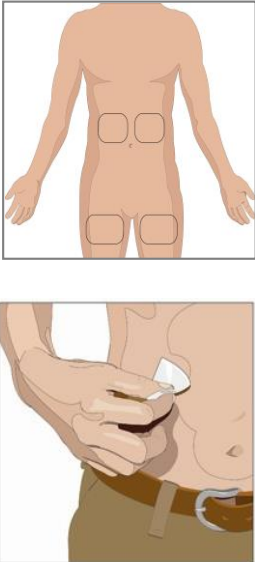
Nu vă administrați o doză dublă de HyQvia pentru a compensa doza uitată. În cazul în care considerați că ați uitat o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

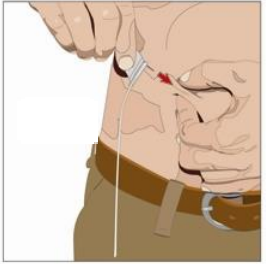
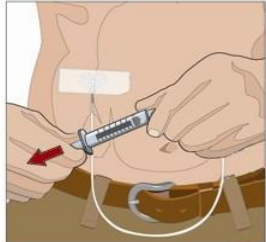
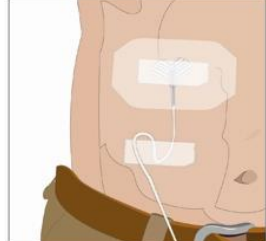
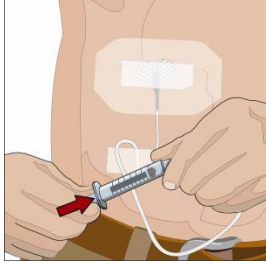
Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

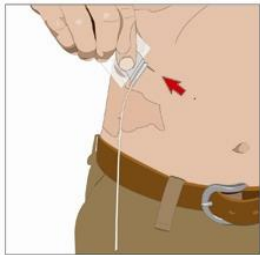
Instrucțiunile de utilizare detaliate sunt prezentate în secțiunea de mai jos.

1. Scoateți HyQvia din cutie - Lăsați flacoanele să ajungă la temperatura camerei. Această etapă poate dura până la 60 de minute. Nu utilizați dispozitive de încălzire, nici cuptoare cu microunde. Nu încălziți și nu agitați flacoanele de HyQvia. - Examinați fiecare flacon HyQvia înainte de utilizare: Data de expirare: A nu se utiliza după data de expirare. Culoare: - Hialuronidaza umană recombinantă trebuie să fie limpede și incoloră. - Imunoglobulina umană normală 10% trebuie să fie limpede și incoloră sau galben deschis. - Dacă oricare dintre soluții este tulbure sau prezintă particule, nu le utilizați. Capac: capacul protector violet se află pe unitatea cu două flacoane. Nu utilizați medicamentul dacă nu are capac.	
---	--

2. Adunați toate materialele: Strângeți <i>toate materialele</i> necesare pentru perfuzie. Acestea includ: unitatea(unitățile) cu două flacoane HyQvia, materialele pentru perfuzie (set cu ac subcutanat, recipientul cu soluție (pungă sau seringă), comprese sterile și leucoplast, tubulatura pentru pompă, dispozitivele pentru transfer, seringile, tampoanele și leucoplastul), recipientul pentru obiecte ascuțite, pompa, jumalul de tratament și celelalte materiale necesare.	
3. Pregătiți o zonă curată de lucru.	
4. Spălarea mâinilor: Spălați-vă bine pe mâini. Așezați toate materialele adunate și deschideți-le așa cum ați fost instruit de către personalul medical.	
5. Deschideți unitățile cu cele două flacoane ale HyQvia: - Scoateți capacele protectoare violete și asigurați-vă că sunt scoase capacele albastre ale flacoanelor. În caz contrar, scoateți manual capacele albastre, pentru a ajunge la dopurile flacoanelor. - Pregătiți transferul componentei hialuronidază umană recombinantă din HyQvia ștergând fiecare dop al flacoanelor cu un tampon cu alcool, dacă este indicat, și lăsați-le să se usuce la aer (cel puțin 30 de secunde).	
6. Pregătiți flaconul cu hialuronidază umană recombinantă (HY): - Scoateți seringă sterilă mai mică din ambalaj și atașați-o la un trocar sau ac fără aerisire (dispozitiv). - Retrageți pistonul, umpleți seringă mai mică cu aer în aceeași cantitate cu cea a hialuronidazei umane recombinante din flaconul(flacoanele) HY. - Scoateți capacul acului/dispozitivului de transfer fără aerisire. - Introduceți vârful acului/dispozitivului de transfer fără aerisire în centrul dopului flaconului și împingeți drept în jos. Introduceți aerul în flacon. - Răsturnați flaconul, astfel încât acul/dispozitivul de transfer fără aerisire să rămână în flacon. Vârful seringii va fi îndreptat în sus. - Retrageți întreaga cantitate de hialuronidază umană recombinantă în seringă. - Repetăți pasul 6, dacă sunt necesare mai mult flacoane de hialuronidază umană recombinantă pentru doza dumneavoastră. - Dacă este posibil, combinați întreaga cantitate de hialuronidază umană recombinantă necesară pentru întreaga doză de IgG în aceeași seringă. - Îndreptați în sus vârful seringii și scoateți bulele de aer, ținând vârful seringii îndreptat în sus și lovind ușor seringă cu degetul. Împingeți încet și cu grijă pistonul seringii, astfel încât să eliminați aerul restant.	

7. Pregătiți setul cu ac cu hialuronidază umană recombinantă (HY): • Atașați seringă umplută cu hialuronidază umană recombinantă la setul cu ac • Împingeți pistonul seringii mai mici pentru a scoate aerul și umpleți setul cu ac până la aripioarele acului cu hialuronidază umană recombinantă. • <i>Notă:</i> Personalul medical vă poate recomanda să utilizați un conector în „Y” (pentru mai multe locuri) sau un alt sistem de set cu ac.	
8. Pregătiți flaconul de imunoglobulină umană normală 10%: • Pregătiți să transferați componenta imunoglobulină 10% a HyQvia ștergând fiecare dop al flacoanelor cu un tampon cu alcool, dacă este indicat, și lăsați-le să se usuce la aer (cel puțin 30 de secunde) • Imunoglobulina umană normală 10% din HyQvia poate fi perfuzată fie - o prelevând din flacoane în seringă mai mare (a) sau puna pentru perfuzie (b), așa cum ați fost instruit de către personalul medical, în funcție de pompa ce va fi utilizată, sau - o direct din flaconul IG. Introduceți trocarul tubulaturii pompei cu aerisire sau trocarul și acul pentru aerisire în flaconul/flacoanele cu imunoglobulină umană normală 10%. Umpleți tubulatura pompei de administrare și așezați-o deoparte, până când hialuronidaza recombinantă umană a fost administrată. • Dacă sunt necesare mai multe flacoane pentru o doză completă, penetrați celelalte flacoane după ce primul flacon a fost complet administrat.	
9. Pregătiți pompa: Urmați instrucțiunile producătorului pentru pregătirea pompei.	
10. Pregătiți locul perfuziei: • Alegeți un loc de perfuzie la nivelul abdomenului mijlociu sau superior sau coapsei. Consultați imaginea pentru localizările posibile pentru perfuzie. - o Dacă trebuie să efectuați perfuzii în două locuri diferite, pentru dozele mai mari de 600 ml, trebuie să selectați două locuri din părți opuse ale corpului. • Evitați regiunile cu proeminente osoase, vasele de sânge vizibile, cicatricile și regiunile cu inflamație sau infecție. • Rotiți locurile de perfuzie, selectând părți opuse ale corpului pentru viitoarele perfuzii. • Dacă personalul medical v-a recomandat, curățați cu un tampon cu alcool regiunile în care veți monta perfuzia. Lăsați să se usuce (cel puțin 30 de secunde).	

11. Introduceți acul: • Detașați capacul acului. Prindeți ferm și strângeți cel puțin 2 până la 2,5 cm de piele între două degete. • Introduceți acul complet până la nivelul aripioarelor cu o mișcare rapidă, direct în piele, la un unghi de 90 de grade. Aripioarele acului trebuie să fie așezate pe piele. • Fixați acul în poziție cu bandă adezivă sterilă. • Repetați acest pas, dacă este necesar încă un loc de perfuzie.	90 de grade față de piele 
12. Verificați poziționarea corespunzătoare a acului înainte de a începe perfuzia, dacă sunteți instruiți astfel de către personalul medical.	
13. Fixați acul la piele: • Fixați acul(acele) în poziție, aplicând peste acestea un leucoplast steril. • Pe parcursul administrării perfuziei, verificați ocazional locurile de administrare, pentru a depista eventualele scurgeri sau deplasări ale acului.	
14. Administrați mai întâi perfuzia de hialuronidază umană recombinantă: • Împingeți ușor pistonul seringii mai mici care conține hialuronidază umană recombinantă la o viteză inițială de perfuzie de aproximativ 1 până la 2 ml pe minut și creșteți în funcție de toleranță. • Dacă utilizați o pompă, pregătiți pompa astfel încât să perfuzeze hialuronidaza umană recombinantă la o viteză inițială de aproximativ 60 până la 120 ml/oră, și creșteți în funcție de toleranță.	
15. Administrați imunoglobulina umană normală 10%: După perfuzarea întregului conținut al seringii mai mici (hialuronidaza umană recombinantă), scoateți seringă din conectorul setului cu ac. Atașați tubulatura pompei sau seringă mai mare cu imunoglobulină umană normală 10% la setul cu ac. Administrați imunoglobulina umană normală 10% utilizând o pompă, la viteza prescrisă de personalul medical, și începeți perfuzarea.	
16. Spălați tubulatura pompei după ce perfuzia este finalizată, dacă sunteți instruit de personalul medical: • Dacă sunteți instruiți de către personalul medical, atașați o pungă de ser fiziologic la tubulatura pompei/setul cu ac, pentru a împinge imunoglobulina umană normală 10% până la aripioarele acului.	

17. Detașați setul cu ac: • Detașați setul cu ac, desfăcând pansamentul de la toate marginile. • Trageți aripioarele acului drept în sus și în afară. • Apăsău ușor o compresă mică peste locul în care a fost introdus acului și acoperiți cu un pansament protector. • Aruncați acul(acele) în recipientul pentru obiecte ascuțite. - o Aruncați recipientul pentru obiecte ascuțite, respectând instrucțiunile furnizate pe recipient sau contactați personalul medical.	
18. Înregistrați perfuzia: • Scoateți eticheta detașabilă de pe flaconul HyQvia, care are numărul lotului și data de expirare, și atașați-o în jurnalul dumneavoastră de tratament. • Scrieți data, ora, doza, locul(locurile) de administrare (pentru a fi util la schimbarea locurilor de administrare) și orice reacții apărute după fiecare perfuzie. • Aruncați resturile de medicament neutilizat din flacon și materialele de unică folosință, conform recomandărilor personalului medical. • Mergeți la vizitele de monitorizare la medic, conform instrucțiunilor.	

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Anumite reacții adverse, cum sunt durerile de cap, frisoanele sau durerile corporale, pot fi diminuate prin reducerea vitezei de perfuzie.

Reacții adverse grave

Administrarea în perfuzie a medicamentelor de tipul HyQvia poate determina ocazional reacții alergice grave, dar rare. Puteți manifesta o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic. Medicii sunt conștienți de aceste posibile reacții adverse și vă vor monitoriza în timpul și după perfuziile inițiale. Semnele și simptomele tipice includ: senzație de confuzie, amețeli sau leșin, erupții pe piele și mâncărime, tumefacție la nivelul gurii sau gâtului, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, frecvență anormală a bătăilor inimii, dureri în piept, colorare în albastru a buzelor sau degetelor de la mâini și picioare, tulburări de vedere.

- Dacă observați apariția oricăror semne în timpul perfuziei, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.
- Când utilizați HyQvia la domiciliu va trebui să efectuați perfuzia în prezența unei persoane care să vă supravegheze, care vă va ajuta să urmăriți eventualele reacții adverse, să opriți perfuzia și să solicitați ajutor, în cazul în care este necesar.
- Consultați, de asemenea, punctul 2 al acestui prospect pentru informații referitoare la riscul reacțiilor alergice și utilizarea HyQvia la domiciliu.

Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 perfuzii):

Durere la nivelul locului de administrare, inclusiv disconfort ușor sau moderat și sensibilitate. Aceste reacții dispar, de obicei, în decursul a câtorva zile.

Reacții adverse frecvente (pot apărea până la 1 din 10 perfuzii):

Reacții la nivelul locului de administrare: acestea includ înroșire, umflare, mâncărime, întărire a regiunii și erupții cutanate la nivelul locului de administrare. Aceste reacții dispar de obicei în câteva

zile. Dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, dureri musculare sau ale articulațiilor, dureri în piept, febră, senzație de slăbiciune sau de rău.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 perfuzii):

Frisoane, migrenă, tensiune arterială crescută, amețeli, balonare abdominală, erupții pe piele/urticarie alergică/înroșire, mâncărime, dureri în piept, brațe și/sau picioare, umflare a organelor genitale (determinată de propagarea tumefacției de la nivelul locului de administrare), umflare a picioarelor, tălpilor și gleznelor, teste de sânge pozitive pentru anticorpi.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Hipersensibilitate, afecțiuni asemănătoare gripei și scurgeri la nivelul locului de perfuzie, inflamație a straturilor care acoperă creierul (meningită aseptică).

Reacții adverse întâlnite în cazul utilizării de medicamente similare

Următoarele reacții adverse au fost observate la perfuzarea unor medicamente de tipul imunoglobulinei umane normale 10%, administrate sub piele (subcutanat). Deși aceste reacții adverse nu au fost întâlnite până în prezent la administrarea HyQvia, este posibil ca acestea să se manifeste la persoanele care utilizează HyQvia:

Tremor, furnicături în jurul gurii, bătăi rapide ale inimii, reacții alergice, înroșire a feței sau paloare, mâini sau picioare reci, scurtare a respirației, umflare a feței, transpirație excesivă, rigiditate musculară, modificări ale valorilor analizelor de sânge pentru funcția ficatului (creștere a valorii alaninaminotransferazei).

Următoarele reacții adverse rare au fost observate la pacienții care utilizează medicamente de tipul imunoglobulinei umane normale 10%, administrate într-o venă (intravenos). Aceste reacții nu au fost întâlnite la administrarea HyQvia, dar există o mică posibilitate ca acestea să se manifeste la persoanele care utilizează HyQvia:

Formare de cheaguri în vasele de sânge (reacții tromboembolice), care pot duce la infarct miocardic, accident vascular cerebral, obstrucții ale venelor profunde sau ale vaselor de sânge care merg la plămâni (embolism pulmonar), afecțiuni ale rinichilor sau insuficiență renală, distrugere a celulelor roșii ale sângelui (hemoliză).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează HyQvia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă soluțiile sunt tulburi sau dacă prezintă particule sau depozite.

După deschidere, aruncați soluțiile neutilizate din flacoane.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține HyQvia

HyQvia este disponibil sub forma unei unități cu două flacoane, care conține:

- o soluție de hialuronidază umană recombinantă (pasul 1 al HyQvia/A se perfuza primul) și
- o soluție de imunoglobulină umană normală 10% (pasul 2 al HyQvia/A se perfuza al doilea).

Conținutul fiecărui flacon este descris mai jos:

1. Hialuronidază umană recombinantă

Acest flacon conține hialuronidază umană recombinantă.

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, fosfat de sodiu, albumină umană, acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) disodic, clorură de calciu și apă pentru preparate injectabile (vezi și pct. 2, „HyQvia conține sodiu”).

2. Imunoglobulină umană normală 10%

Un ml din soluția din acest flacon conține imunoglobulină umană normală 100 mg, din care cel puțin 98% este imunoglobulină G (IgG).

Substanța activă din HyQvia este imunoglobulina umană normală. Acest medicament conține urme reziduale de imunoglobulină A (IgA) (nu mai mult de 140 micrograme/ml, în medie 37 micrograme).

Celelalte componente ale acestui flacon sunt glicină și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată HyQvia și conținutul ambalajului

HyQvia este furnizată într-un ambalaj care conține:

- un flacon din sticlă cu hialuronidază umană recombinantă și
- un flacon din sticlă cu imunoglobulină umană normală 10%.

Hialuronidaza umană recombinantă este o soluție limpede și incoloră.

Imunoglobulina umană normală 10% este o soluție limpede și incoloră sau galben deschis.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

Hialuronidază umană recombinantă	Imunoglobulină umană normală 10%	
Volum (ml)	Proteină (grame)	Volum (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

A-1221 Viena

Austria

Tel.: +800 66838470

E-mail: medinfoEMA@shire.com

Fabricantul:

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Belgia

Acest prospect a fost revizuit în 09/2021.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>