

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HyQvia 100 mg/ml – infuzní roztok k subkutánnímu podání

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek HyQvia je jednotka o dvou injekčních lahvičkách tvořená jednou injekční lahvičkou immunoglobulinum humanum normale (imunoglobulin 10% nebo IG 10%) a jednou injekční lahvičkou hyaluronidasum humanum biosyntheticum (rHuPH20).

Normální lidský imunoglobulin (SCIg)*

Jeden ml obsahuje:

Normální lidský imunoglobulin 100 mg
(o čistotě alespoň 98 % IgG)

Jedna injekční lahvička o objemu 25 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 2,5 g.
Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 5 g.
Jedna injekční lahvička o objemu 100 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 10 g.
Jedna injekční lahvička o objemu 200 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 20 g.
Jedna injekční lahvička o objemu 300 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 30 g.

Rozložení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml.

*Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)

Jeden ml obsahuje:

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa. 160 jednotek

Jedna injekční lahvička o objemu 1,25 ml obsahuje: 200 jednotek hyaluronidasum humanum biosyntheticum.

Jedna injekční lahvička o objemu 2,5 ml obsahuje: 400 jednotek hyaluronidasum humanum biosyntheticum.

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje: 800 jednotek hyaluronidasum humanum biosyntheticum.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje: 1 600 jednotek hyaluronidasum humanum biosyntheticum.

Jedna injekční lahvička o objemu 15 ml obsahuje: 2 400 jednotek hyaluronidasum humanum biosyntheticum.

Pomocné látky se známým účinkem:

- hyaluronidasum humanum biosyntheticum (rHuPH20)
rHuPH20 je purifikovaný glykoprotein obsahující 447 aminokyselin produkovaný buňkami vaječnicků křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.
- Sodík (jako chlorid a fosforečnan).
Celkový obsah sodíku v rekombinantní vorhyaluronidase alfa je 4,03 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

IG 10% je čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý či bledě žlutý roztok. Roztok má pH 4,6 až 5,1 a osmolaritu 240 až 300 mOsm/kg.

rHuPH20 je čirý bezbarvý roztok. Roztok má pH 6,5 až 8,0 a osmolaritu 290 až 350 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) u:

- syndromů primární imunodeficiencie (PID) s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4),
- sekundárních imunodeficiencí (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buďto prokázaným selháním specifické protilátky (PSAF)*, nebo mají hladinu IgG v séru < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek po podání pneumokokových polysacharidových a polypeptidových antigenních vakcín.

Imunomodulační léčba dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let) u:

- chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP) jako udržovací léčba po stabilizaci s IVIg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a monitorována lékařem zkušeným v léčbě imunodeficiencie/CIDP.

Léčivý přípravek se má podávat subkutánní (s.c.) cestou. Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci.

Dávka je u každého pacienta individuální, závisí totiž na farmakokinetice (PK) a klinické odpovědi. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Následující dávkovací režimy jsou pouze doporučením.

Dávkování

Substituční léčba při PID

Pacienti dosud neléčení imunoglobuliny

Dávka potřebná k dosažení minimální hladiny 6 g/l v rovnovážném stavu je řádově 0,4 až 0,8 g/kg tělesné hmotnosti na měsíc. Dávkovací interval k udržení hladin v rovnovážném stavu se liší v rozmezí 2 až 4 týdny.

Minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení frekvence infekce může být nezbytné zvýšit dávku a snažit se o vyšší minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu (> 6 g/l).

Při zahájení léčby se doporučuje léčebné intervaly prvních infuzí postupně prodlužovat od jedné dávky jednou týdně až po jednu dávku za 3 nebo 4 týdny. Kumulativní měsíční dávka IG 10% by měla být rozdělena do jednotýdenních, dvoutýdenních atd. dávek podle naplánovaných léčebných intervalů přípravkem HyQvia.

Pacienti dříve léčení intravenózním imunoglobulinem (IVIg)

U pacientů, kteří přecházejí přímo z IVIg nebo kteří dříve dostávali porovnatelnou dávku IVIg, má být léčivý přípravek podáván ve stejné dávce a se stejnou četností jako jejich předchozí IVIg léčba. Pokud byli dříve pacienti na 3týdenním dávkovacím režimu, zvýšení intervalu na 4 týdny lze dosáhnout podáváním stejných týdenních ekvivalentů.

Pacienti dříve léčení subkutánním imunoglobulinem (SCIg)

Úvodní dávka léčivého přípravku je stejná jako u SCIg léčby, lze ji však přizpůsobit 3 nebo 4týdennímu intervalu. První infuze má být podána jeden týden po poslední léčbě předchozím imunoglobulinem.

Substituční léčba při SID

Doporučená dávka přípravku je 0,2 až 0,4 g/kg každé 3 až 4 týdny.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím; zvýšení dávky může být nezbytné u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, když je pacient nadále bez infekce.

Imunomodulační léčba při CIDP

Před zahájením léčby má být týdenní odpovídající dávka vypočítána vydělením plánované dávky plánovaným intervalem dávky v týdnech. Typické rozmezí intervalu dávkování přípravku HyQvia je 3 až 4 týdny. Doporučená subkutánní dávka je 0,3 až 2,4 g/kg tělesné hmotnosti za měsíc podávaná v 1 nebo 2 infuzích během 1 nebo 2 dnů.

Při úpravě dávky má být primárním hlediskem klinická odpověď pacienta. K dosažení požadované klinické odpovědi může být nutné upravit dávku. Při klinickém zhoršení může být dávka zvýšena na doporučené maximum 2,4 g/kg měsíčně. Pokud je pacient klinicky stabilní, je zapotřebí pravidelné snižování dávky, aby bylo možné sledovat, zda pacient ještě potřebuje IG terapii.

Doporučuje se použít titrační schéma, které umožňuje postupné zvyšování dávky v průběhu času (ramp-up), aby byla zajištěna snášenlivost pacienta až do dosažení plné dávky. Během titračního schématu musí být pro první a druhou infuzi dodržena vypočítaná dávka přípravku HyQvia a doporučené intervaly mezi dávkami. V závislosti na uvážení ošetřujícího lékaře mohou být u pacientů, kteří dobře snášejí první 2 infuze, podávány další infuze s postupným zvyšováním dávek a dávkovacích intervalů s ohledem na objem a celkovou dobu infuze. Zrychlené titrační schéma může být zváženo, pokud pacient snáší objemy s.c. infuzí a první 2 infuze. Dávky menší nebo rovné 0,4 g/kg mohou být podávány bez titračního schématu, pokud pacient vykazuje přijatelnou snášenlivost.

Pacienti musí dostávat stabilní dávky* IVIg. Před zahájením léčby léčivým přípravkem má být týdenní odpovídající dávka vypočítána vydělením poslední dávky IVIg intervalem dávky IVIg v týdnech. Počáteční dávka a četnost dávkování je stejná jako u předchozí léčby IVIg pacienta. Typický rozsah dávkovacího intervalu pro přípravek HyQvia je 4 týdny. Pro pacienty s menší četností dávkování IVIg (delší než 4 týdny) lze dávkovací interval převést na 4 týdny při zachování stejné měsíční odpovídající dávky IgG.

Jak je uvedeno v tabulce níže, vypočtená týdenní dávka (1. infuze) má být podána 2 týdny po poslední infuzi IVIg. Jeden týden po první dávce má být podána další týdenní odpovídající dávka (2. infuze). Titrační schéma může trvat až 9 týdnů (tabulka 1) v závislosti na dávkovacím intervalu a snášenlivosti.

**(Rozdíly v dávkovacím intervalu až ± 7 dní nebo množství měsíční odpovídající dávky až ± 20 % mezi infuzemi IgG subjektu se považují za stabilní dávku.)*

Tabulka 1: Doporučená dávka IVIg pro titrační schéma dávky infuze přípravku HyQvia

Týden*	Číslo infuze	Interval dávek	Příklad pro 100 g podávaných každé 4 týdny
1	Bez infuze		
2	1. infuze	týdenní dávka	25 g
3	2. infuze	týdenní dávka	25 g
4	3. infuze	2týdenní dávka	50 g
5	Bez infuze		
6	4. infuze	3týdenní dávka	75 g
7	Bez infuze		
8	Bez infuze		
9	5. infuze	4týdenní dávka	100 g (dosaženo plné dávky)

**1. infuze začíná 2 týdny po poslední dávce IVIg*

V daný den podání infuze nesmí maximální objem infuze překročit 1200 ml u pacientů s hmotností ≥ 40 kg nebo 600 ml u pacientů s hmotností < 40 kg. Předpokládejme, že je překročen limit maximální denní dávky nebo pacient nesnáší objem infuze. V takovém případě lze dávku podat během více dní v rozdělených dávkách s intervalem 48 až 72 hodin mezi dávkami, aby se vstřebala tekutina infuze na místě (místech) infuze. Dávku lze podat až na 3 infuzní místa s maximálním objemem infuze 600 ml na místo (nebo objemem, který je snášen). Pokud použijete tři místa, maximální objem je 400 ml na místo.

Pediatrická populace

Substituční léčba

Dávkovací schéma u dětí a dospívajících (0 až 18 let) je stejné jako dávkování u dospělých. Dávkování je založeno na tělesné hmotnosti a upravuje se podle klinického výsledku. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Imunomodulační léčba

Dávkovací schéma u dětí a dospívajících (0 až 18 let) je stejné jako dávkování u dospělých. Dávkování je založeno na týdenní odpovídající dávce a upravuje se podle klinického výsledku. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Tento přípravek je určen pouze k subkutánnímu podání, nepodávejte ho intravenózně.

Každá injekční lahvička IG 10% je dodávána s odpovídajícím množstvím rHuPH20 (viz bod 6.5). Obsah injekční lahvičky s rHuPH20 má být podán celý bez ohledu na to, zda se podává celý obsah injekční lahvičky s IG 10%, či nikoli.

Tyto 2 složky léčivého přípravku se musí podat jedna po druhé stejnou subkutánní jehlou počínaje rHuPH20 následovanou IG 10%.

Příklad: Pacientovi je předepsáno 110 gramů (g) přípravku HyQvia: To bude vyžadovat 3 injekční lahvičky po 30 g a 1 injekční lahvičku po 20 g pro celkovou dávku 110 g/1 100 ml IG 10 % přípravku

HyQvia. Objem rHuPH20 bude (3 x 15 ml + 1 x 10 ml) = 55 ml. Pokud je dávka větší než 120 g, lze přípravek HyQvia podat během více dní v rozdělených dávkách s intervalem 48 až 72 hodin mezi dávkami, aby došlo k vstřebání tekutiny infuze na místě (místech) infuze.

Během subkutánního podání imunoglobulinu, včetně přípravku HyQvia, nebo po něm může dojít k prosakování v místě infuze. Zvažte použití delších jehel (12 mm nebo 14 mm) a/nebo více než jednoho místa aplikace infuze. Jakákoli změna velikosti jehly musí proběhnout pod dohledem ošetřujícího lékaře.

Domácí léčba

V případě, že je subkutánní infuze přípravku HyQvia zamýšlena pro domácí léčbu, má ji zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s vedením pacientů při domácí léčbě. Pacient nebo pečovatel musí být poučen o infuzních technikách, použití infuzní pumpy nebo injektomatu, o vedení deníku léčby, o rozpoznání možných závažných nežádoucích účinků a o tom, jak postupovat, v případě, že se tyto účinky objeví.

Přípravek HyQvia lze podat v plné terapeutické dávce až do 3 míst infuze až každé 4 týdny. Upravte frekvenci a počet míst aplikace infuze na základě objemu, celkové doby infuze a snášenlivosti tak, aby pacient dostával stejnou týdenní odpovídající dávku. Pokud pacient dávku vynechá, podejte vynechanou dávku co možná nejdříve a poté pokračujte v plánovaných aplikacích.

Podání s pomocí zdravotnického prostředku

Složka IG 10% má být podávána infuzní pumpou. Složka rHuPH20 může být podána ručně nebo infuzní pumpou. Pro rychlost průtoku 300 ml za hodinu na jedno místo aplikace může být nutné použít jehlu o velikosti 24 gauge. Pokud jsou možné pomalejší rychlosti, lze použít jehly o menším průměru. U injekční lahvičky velikosti 1,25 ml s rHuPH20 použijte k natažení obsahu injekční lahvičky jehlu o velikosti 18 do 22 gauge, abyste zabránili protlačení zátky skrz či odříznutí malé části zátky jehlou (tzv. „coring“). U všech ostatních velikostí injekční lahvičky lze k natažení obsahu injekční lahvičky použít prostředek s jehlou nebo bez jehly.

Místo aplikace infuze

Doporučené místo (místa) aplikace infuze léčivého přípravku jsou střední až horní oblast břicha a stehna. Pokud jsou k aplikaci infuze použita 2 místa, měla by se nacházet na opačných stranách těla. Pokud jsou použita tři místa infuze, mají být tato místa alespoň 10 cm od sebe. Vyhybejte se kostním výčnělkům či zjizveným oblastem. Přípravek nesmí být aplikován do místa s infekcí nebo akutním zánětem ani do jeho okolí kvůli nebezpečí rozšíření lokální infekce. Vyhněte se vzdálenosti alespoň 5 cm od pupku.

Rychlost infuze

Doporučuje se rHuPH20 podávat konstantní rychlostí a rychlost aplikace IG 10% se nemá zvyšovat nad doporučenou rychlost, především pak ne tehdy, pokud pacienti s léčbou přípravkem HyQvia právě začali.

První plná dávka roztoku rHuPH20 se aplikuje rychlostí 1 až 2 ml za minutu (nebo 60 ml/hod až 120 ml/hod) na jedno místo aplikace nebo podle snášenlivosti. Do 10 minut od podání rHuPH20 zahajte podání infuze plné dávky IG 10% pro jedno místo stejným setem se subkutánní jehlou.

Doporučují se následující rychlosti infuze IG 10% na místo aplikace.

Tabulka 2: Doporučené rychlosti infuze IG 10% na místo aplikace

Interval/minut	Pacienti < 40 kg		Pacienti ≥ 40 kg	
	První 2 infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2-3 infuze (ml/hod/místo aplikace)	První 2 infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2-3 infuze (ml/hod/místo aplikace)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Zbytek infuze	80	160	240	300

Jestliže pacient snáší počáteční infuze v plné dávce na místo aplikace a při maximální rychlosti, může se dle přání lékaře a pacienta zvážit zvýšení rychlosti následných infuzí.

Návod k zacházení s tímto léčivým přípravkem a jeho přípravě před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek HyQvia se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně.

Hypersenzitivita na léčivou látku (IgG) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zejména ve velmi vzácných případech deficitu IgA, kdy má pacient proti IgA protilátky.

Známa systémová hypersenzitivita na hyaluronidasu nebo rHuPH20.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Bezpečnostní opatření pro použití

Pokud je přípravek HyQvia náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok.

Používejte doporučené rychlosti infuze uvedené v bodě 4.2. Pacienty je nutné důsledně sledovat v průběhu celé infuze, a to především pacienty začínající s léčbou.

Určité nežádoucí účinky se mohou objevovat častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo (ve vzácných případech) jej mění nebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze.

Potenciálními komplikacím je často možné předejít následujícími opatřeními:

- podáváním přípravku zpočátku pomalu (viz bod 4.2).
- zajištěním pečlivého monitorování výskytu jakýchkoli příznaků u pacientů v průběhu celé infuze. Případný výskyt nežádoucích účinků během první infuze a během jedné hodiny po první infuzi je třeba sledovat zvláště u pacientů dosud neléčených normálním lidským imunoglobulinem, pacientů převedených z alternativního přípravku nebo u pacientů, u kterých od předchozí infuze uběhl delší časový úsek.

Všechny ostatní pacienti je nutné sledovat po dobu alespoň 20 minut po podání.

Pokud je léčba aplikována doma, má být k dispozici dohled jiné zodpovědné osoby pro případ, že bude nutné řešit nežádoucí účinky nebo přivolat pomoc, vyskytne-li se závažný nežádoucí účinek. Pacienti, kteří si přípravek aplikují sami doma, a/nebo jejich dohled mají být rovněž vyškoleni v rozpoznání časných známek reakcí přecitlivělosti.

V případě nežádoucích účinků je nutné buď snížit rychlost podávání infuze, nebo ji úplně zastavit. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku. V případě šoku okamžitě ukončete infuzi a zahajte u pacienta léčbu šoku.

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné chronické změny kůže. Pacientům je však třeba připomenout, aby hlásili jakýkoli chronický zánět, uzlíky nebo zánět, který se objeví v místě infuze a trvá déle než několik dnů.

Hypersenzitivita na IG 10%

Pravé reakce přecitlivělosti jsou vzácné. Může k nim docházet především u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit se zvláštní opatrností. Pacienti s protilátkami proti IgA, u nichž zůstává léčba SCIG jedinou možností, by měli být léčeni přípravkem HyQvia pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Normální lidský imunoglobulin může vzácně vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, a to dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali.

- Pokud u pacienta hrozí vysoké riziko alergické reakce, léčivý přípravek by měl být podáván pouze tehdy, je-li pro případ život ohrožujících reakcí dostupná podpůrná péče.
- Pacienty je nutné informovat o časných známkách anafylaxe/hypersenzitivity (kopřivka, svědění, generalizovaná kopřivka, tíseň na hrudi, sípot a hypotenze).
- V závislosti na závažnosti související reakce a na léčebných postupech je možné tomuto typu reakce předejít premedikací.
- Pokud je známa anafylaktická reakce nebo závažná hypersenzitivita na lidský imunoglobulin, je nutné to uvést do záznamů pacienta.

Hypersenzitivita na rHuPH20

Jakékoli podezření na reakci podobnou alergické nebo anafylaktické reakci po podání rHuPH20 vyžaduje okamžité přerušení infuze a – podle konkrétní potřeby – zahájení standardního léčebného postupu.

Imunogenita rHuPH20

U pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích byl hlášen vznik jiných než neutralizačních protilátek a neutralizačních protilátek proti rHuPH20. Existuje možnost, že takové protilátky budou zkříženě reagovat s endogenní hyaluronidasou, o níž je známo, že je exprimována ve varlotech, epididymis a spermích dospělých mužů. Není známo, zda mají tyto protilátky nějaký klinický význam u lidí (viz bod 4.8).

Tromboembolismus

S použitím imunoglobulinů byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody, včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Před použitím imunoglobulinů musí být pacienti dostatečně hydratováni. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu tromboembolické příhody (charakteristikami pacientů v této skupině může být např. pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza cévního onemocnění nebo trombotických příhod, získané nebo dědičné trombofilní poruchy, dlouhodobá mobilizace, těžká hypovolemie a onemocnění, která zvyšují viskozitu krve), je třeba postupovat s opatrností.

Sledujte, zda nedochází ke známkám a příznakům trombózy a vyšetřete viskozitu krve u pacientů s rizikem hyperviskozity. K trombóze může dojít i v nepřítomnosti známých rizikových faktorů.

Pacienti by měli být poučeni o prvních příznacích tromboembolických příhod, včetně dýchavičnosti, bolesti a otoku končetin, fokálních neurologických deficitů a bolesti na hrudi. Měli by být také instruováni, aby neprodleně po nástupu těchto příznaků kontaktovali svého lékaře.

Hemolytická anémie

Imunoglobulinové přípravky obsahují protilátky proti krevním skupinám (např. A, B, D), které se mohou chovat jako hemolyziny. Tyto protilátky se vážou na epitopy erytrocytů (ery), (což lze detekovat jako pozitivitu přímého antiglobulinového testu [PAT (přímý Coombsův test)]) a vzácně mohou způsobit hemolýzu. Příjemci imunoglobulinových přípravků mají být sledováni, zda se u nich neprojeví klinické známky a příznaky hemolýzy.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

Ve spojení s IVIg a SCIG léčbou byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Příznaky obvykle začaly do několika hodin až 2 dnů po podání imunoglobulinové léčby. Pacienti by měli být informováni o prvních příznacích, které zahrnují silnou bolest hlavy, ztuhlost krku, ospalost, horečku, fotofobii, nevolnost a zvracení. Přerušování imunoglobulinové léčby může vést k remisi AMS bez následků do několika dnů. Studie s mozkomíšním mokem jsou často pozitivní s pleocytózou až několik tisíc buněk na mm³, především z řad granulocytů, a se zvýšením hladin proteinů až na několik stovek mg/dl.

AMS se může častěji objevovat ve spojitosti s vysokodávkovou (2 g/kg) IVIg léčbou. V údajích získaných po uvedení přípravku na trh nebyla pozorována žádná zjevná korelace mezi AMS a vyššími dávkami. Vyšší výskyt AMS byl pozorován u žen.

Interference se sérologickými testy

Po imunoglobulinové infuzi může mít přechodný vzestup různých pasivně přenášených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti povrchovým antigenům erytrocytů (např. A, B, D) může interferovat s některými sérologickými testy na protilátky proti erytrocytům, např. přímý antiglobulinový test (PAT, přímý Coombsův test).

Infuze imunoglobulinových přípravků mohou vést k falešně pozitivním výsledkům analýz k diagnostice plísnových infekcí, které závisí na detekci β-D-glukanů. Tento stav může přetrvávat týdny po infuzi přípravku.

Přenosná agens

Normální lidský imunoglobulin a lidský sérový albumin (stabilizátor rHuPH20) se vyrábějí z lidské plazmy. Standardní opatření zabráňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a určité výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Toto se vztahuje také na neznámé a nově vznikající viry a jiné typy patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u tzv. obalených virů, například u viru lidské imunodeficiencie (HIV), viru hepatitidy B (HBV) a viru hepatitidy C (HCV), a u neobalených virů hepatitidy A (HAV) a parvoviru B19.

Klinické nálezy potvrzují, že k přenosu viru hepatitidy typu A nebo parvoviru B19 pomocí imunoglobulinů nedochází, a předpokládá se, že obsah protilátek významně přispívá k protivirové ochraně.

Obsah sodíku

Složka IG 10% je v podstatě „bez sodíku“. V rHuPH20 je obsaženo následující množství (mg) sodíku v jedné injekční lahvičce:

1,25 ml obsahuje 5,0 mg sodíku.

2,5 ml obsahuje 10,1 mg sodíku.

5 ml obsahuje 20,2 mg sodíku.

10 ml obsahuje 40,3 mg sodíku.

15 ml obsahuje 60,5 mg sodíku.

To odpovídá 0,25 až 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak pro děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé atenuované virové vakcíny

Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíců narušit účinnost živých atenuovaných virových vakcín, jako jsou spalničky, zarděnky, příušnice a plané neštovice. Po aplikaci tohoto léčivého přípravku je třeba vyčkat 3 měsíce před vakcinací živou atenuovanou vakcínou. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkovaných vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek.

Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak pro děti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku při podávání těhotným ženám nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, a proto by se měl tento přípravek podávat těhotným ženám a kojícím matkám pouze s opatrností.

Devět žen, které prodělaly léčbu přípravkem HyQvia, bylo zařazeno do prospektivního, nekontrolovaného, multicentrického poregistračního registru těhotných žen (studie 161301). Z 8 těhotenství, jejichž výsledek je znám, jich 8 skončilo porodem živého dítěte s normálním APGAR skóre. U porodů nedošlo k žádným specifickým komplikacím. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody související s tímto léčivým přípravkem. Čtyři (4) matky byly testovány na přítomnost vzájemných nebo neutralizačních protilátek proti rHuPH20. Žádné protilátky nebyly zjištěny.

Bylo prokázáno, že imunoglobulinové přípravky prochází placentou, ve třetím trimestru stoupající měrou. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že není třeba očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod a novorozence.

Byly provedeny studie vývojové a reprodukční toxicity rHuPH20 u myši a králíků. S protilátkami anti-rHuPH20 nebyly spojeny žádné nežádoucí účinky na březost a vývoj plodu. V těchto studiích

byly mateřské protilátky proti rHuPH20 přeneseny do potomka in utero. Účinky protilátek proti složce rHuPH20 tohoto léčivého přípravku na lidské embryo nebo na vývoj lidského plodu nejsou v současnosti známy (viz bod 5.3).

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny, které do těla vstupují sliznicemi. V rámci registru těhotných žen (studie 161301) bylo kojeno jedno dítě. Všechny nežádoucí příhody byly hlášeny jako nesouvisející s dřívější či současnou léčbou přípravkem HyQvia.

Fertilita

V současnosti nejsou k dispozici žádné klinické údaje o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku s ohledem na fertilitu.

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nenaznačují, že by IG 10% měl negativní vliv na fertilitu.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky rHuPH20 na reprodukční potenciál při dávkách používaných k usnadnění aplikace IG 10% (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některými nežádoucími účinky spojenými s tímto léčivým přípravkem, např. závratěmi, může být narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, mají před řízením nebo obsluhou strojů počkat, až tyto účinky odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) přípravku HyQvia jsou lokální reakce. Nejčastěji hlášenými systémovými NÚ byly bolest hlavy, únava, nauzea a pyrexie. Většina NÚ byla mírná až středně závažná.

IG 10%

Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní poloviny zad.

Vzácně může normální lidský imunoglobulin způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v izolovaných případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, kteří při předchozí aplikaci přípravku nejevili žádné známky hypersenzitivity.

Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zahřátí, svědění, zhmoždění a vyrážka.

V souvislosti s lidským normálním imunoglobulinem byly pozorovány případy přechodné aseptické meningitidy, přechodné hemolytické reakce, zvýšení hladin kreatininu v séru a/nebo akutní renální selhání (viz bod 4.4).

U IVIg a SCIG byly vzácně pozorovány tromboembolické reakce, např. infarkt myokardu, mozková příhoda, plicní embolie a hluboká žilní trombóza.

rHuPH20

Nejčastější nežádoucí účinky uváděné během postmarketingového užívání rHuPH20 v podobném složení podávané subkutánně za účelem disperze a absorpce subkutánně aplikovaných tekutin nebo léčivých přípravků byly mírné lokální reakce v místě infuze jako např. erytém a bolest. V souvislosti s aplikací velkého objemu subkutánních tekutin byl nejčastěji hlášen otok.

Protilátky proti rHuPH20

Celkem u 13 z 83 pacientů, kteří se účastnili pilotní studie PID, se vytvořily protilátky schopné navázat se na rHuPH20 alespoň jednou během klinické studie. Tyto protilátky nebyly schopny rHuPH20 neutralizovat. Nelze prokázat žádnou časovou souvislost mezi nežádoucími účinky a přítomností protilátek anti-rHuPH20. U pacientů, u nichž došlo k vytvoření protilátek proti rHuPH20, nedošlo ke zvýšení incidence ani závažnosti nežádoucích účinků.

Ve studiích CIDP, které zahrnovaly 196 pacientů-roků sledování, se celkem u 16 ze 132 pacientů dostávajících přípravek rHuPH20 alespoň jednou vyvinuly anti-rHuPH20 vazebné protilátky. Jeden subjekt měl během 3letého období následného sledování přechodné neutralizační protilátky při jediném měření. U pozitivitu neutralizačních protilátek nebyly zjištěny žádné problémy s účinností nebo bezpečností.

Bezpečnost ve vztahu k přenosným agens viz bod 4.4.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku HyQvia byla hodnocena ve 4 klinických studiích (160602, 160603, 160902 a 161101) u 124 jedinečných pacientů s PID, kteří dostali 3202 infuzí, a 2 klinických studiích (161403 a 161505) u 100 jedinečných pacientů s CIDP, kteří dostali 3 188 infuzí.

Níže uvedená tabulka je vytvořena podle klasifikace tříd orgánových systémů MedDRA (SOC a preferovaný termín).

Četnosti na jednu infuzi byly stanoveny s použitím následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky léku (NÚ) jsou vybírány na základě posouzení zadavatelem. Všechny výskyty NÚ (během nebo po první dávce) jsou uvedeny v tabulce bez ohledu na vztah hodnocený zkoušejícím lékařem. Pro účely analýzy byly některé preferované termíny skryty.

Tabulka 3: Četnost nežádoucích účinků (NÚ) na infuzi hlášená u pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích a postmarketingovém sledování, hlášená četnost na pacienta nebo na infuzi.

Třída orgánových systémů podle MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinky	Četnost na pacienta	Četnost na infuzi
Infekce a infestace	Aseptická meningitida	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	Časté
	Závrať	Časté	Méně časté
	Migréna	Časté	Méně časté
	Třes	Časté	Méně časté

Třída orgánových systémů podle MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinky	Četnost na pacienta	Četnost na infuzi
	Parestézie	Časté	Méně časté
	Cévní mozková příhoda a ischemická cévní mozková příhoda	Méně časté	Vzácné
Srdeční poruchy	Tachykardie a sinusová tachykardie	Časté	Méně časté
Cévní poruchy	Zvýšený krevní tlak a hypertenze	Velmi časté	Méně časté
	Hypotenze	Časté	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté	Časté
	Bolest břicha, jeho horní a dolní poloviny a citlivost	Velmi časté	Časté
	Průjem	Velmi časté	Méně časté
	Zvracení	Velmi časté	Méně časté
	Břišní distenze	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Erytém	Časté	Časté
	Svědění	Časté	Méně časté
	Vyrážka, vyrážka erytematózní, makulární, makulopapulózní a papulární	Časté	Méně časté
	Kopřivka	Časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Časté	Méně časté
	Artralgie	Velmi časté	Méně časté
	Diskomfort v končetině a bolest v končetině	Časté	Méně časté
	Bolest zad	Časté	Méně časté
	Ztuhlost kloubu	Méně časté	Méně časté
	Muskuloskeletální bolest hrudníku	Časté	Méně časté
	Bolest třísla	Časté	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Hemosiderinurie	Časté	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	• Lokální reakce (celkově)	Velmi časté	Velmi časté
	- Diskomfort v místě infuze, bolest v místě infuze, bolest v místě injekce, bolest v místě vpichu a bolestivost	Velmi časté	Časté
	- Erytém v místě infuze a erytém v místě injekce	Velmi časté	Časté
	- Edém v místě infuze, edém v místě injekce, otok v místě infuze, otok v místě injekce a otok (lokální)	Velmi časté	Časté
	- Pruritus v místě infuze, pruritus v místě injekce, pruritus v místě vpichu a vulvovaginální pruritus	Velmi časté	Časté
	- Reakce související s infuzí	Časté	Méně časté
	- Modřina v místě infuze, modřina v místě injekce, hematoma v místě infuze, hematoma v místě injekce, krvácení v místě infuze a modřina v místě vpichu	Časté	Méně časté
	- Reakce v místě infuze, reakce v místě injekce a reakce v místě vpichu	Časté	Méně časté
	- Hmota v místě infuze, hmota v místě injekce a nodule v místě infuze	Časté	Méně časté

Třída orgánových systémů podle MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinky	Četnost na pacienta	Četnost na infuzi
	- Změna barvy místa infuze	Časté	Méně časté
	- Vyrážka v místě infuze a vyrážka v místě injekce	Časté	Méně časté
	- Indurace v místě infuze a indurace v místě injekce	Časté	Méně časté
	- Pocit tepla v místě infuze	Časté	Vzácné
	- Parestézie v místě infuze a parestézie v místě injekce	Časté	Vzácné
	- Zánět v místě infuze	Časté	Vzácné
	- Pocit horka a pyrexie	Velmi časté	Časté
	- Prosakování v místě infuze	Není známo	Není známo
	- Onemocnění podobající se chřipce	Není známo	Není známo
	Astenie, únava, letargie a malátnost	Velmi časté	Časté
	Zimnice	Časté	Méně časté
	Edémy, periferní edémy a otoky (systémové)	Časté	Méně časté
	Lokalizovaný edém, periferní otok a edém kůže	Časté	Méně časté
	Gravitační edém, edém genitálií, otok šourku a vulvovaginální otok	Časté	Méně časté
	Pocit pálení	Méně časté	Méně časté
	Hyperhidróza	Časté	Vzácné
Vyšetření	Coombsův přímý test pozitivní a Coombsův test pozitivní	Časté	Vzácné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastějšími lokálními reakcemi pozorovanými během pivotních klinických studií byla bolest v místě infuze, erytém v místě infuze a edém v místě infuze. Většina lokálních reakcí byla mírné závažnosti a sama odezněla. Ve studiích PID byly 2 případy lokálních nežádoucích účinků závažné (bolest v místě infuze a otok v místě infuze) a ve studiích CIDP byly 4 případy závažné (extravazace místa infuze, zánět místa infuze, pruritus místa infuze a reakce v místě infuze). Ve studiích PID se objevily 2 případy dočasného genitálního edému; jeden z nich byl považován za závažný, kdy došlo k difuzi léčivého přípravku z místa infuze v břiše. Ve studiích CIDP se objevil jeden případ genitálního edému (otok penisu) mírné závažnosti. Nebyly pozorovány žádné kožní změny, které by v průběhu klinické studie neodezněly.

Pediatrická populace

PID

V pivotní studii 160603 měli 2 z 24 pediatrických pacientů titr celkových protilátek anti-rHuPH20 nejméně 1 : 160. Žádný z nich neměl neutralizační protilátky.

Prospektivní multicentrická studie fáze 4 v Evropě hodnotila 42 pediatrických subjektů (ve věku od 2 do < 18 let), které dostaly předchozí imunoglobulinovou terapii (studie 161504). Nebyly identifikovány žádné nové obavy týkající se bezpečnosti. Žádný subjekt nebyl pozitivní (titr \geq 160) na vazebné protilátky anti-rHuPH20. Bylo zjištěno, že přípravek HyQvia je u pediatrických subjektů s PIDD (primary immune deficiency disease - primární imunodeficientní onemocnění) bezpečný a snášený (ve věku od 2 do < 18 let).

Výsledky klinických studií ukázaly, že bezpečnostní profily u pediatrické populace jsou podobné těm pozorovaným u dospělé populace (včetně povahy, četnosti, závažnosti a reverzibility nežádoucích účinků).

CIDP

Přípravek HyQvia nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických a dospívajících pacientů (0 až 18 let) s CIDP.

Starší pacienti

Primární imunodeficiencie

Poregistrační studie bezpečnosti (EU 161302, US 161406) zahrnovaly 15, resp. 77 starších pacientů. Celkově nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty s PID staršími 65 let a těmi ve věku mezi 18 a 65 lety.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Následky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro extravaskulární podání, ATC kód: J06BA01.

Mechanismus účinku

Složka IG 10% poskytuje léčebný účinek tohoto léčivého přípravku. Složka rHuPH20 usnadňuje disperzi a absorpci IG 10%.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje převážně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem opsonizujících a neutralizačních protilátek proti infekčním agens. Normální lidský imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v normální populaci. Obvykle se připravuje z nashromážděné lidské plazmy od nejméně 1 000 dárců. Distribuci podtříd IgG má v podobném poměru, jaký je v nativní lidské plazmě. Adekvátní dávky normálního lidského imunoglobulinu mohou zvýšit abnormálně nízké hladiny IgG do jejich normálního rozmezí. Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba, není plně objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa je rozpustná rekombinantní forma vorhyaluronidasy alfa, která zvyšuje propustnost podkožní tkáně dočasnou depolymerizací hyaluronanu. Hyaluronan je polysacharid nacházející se v mezibuněčné hmotě pojivové tkáně. Je depolymerován přirozeně se vyskytujícím enzymem hyaluronidasou. Na rozdíl od stabilních strukturálních složek intersticiální matrix má hyaluronan velmi rychlý obrát s poločasem přibližně 0,5 dnů. Složka rHuPH20 přípravku HyQvia působí místně. Účinky hyaluronidasy jsou reverzibilní a permeabilita podkožní tkáně se obnoví do 24 až 48 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

PID

Účinnost a bezpečnost přípravku HyQvia byly vyhodnoceny ve studii fáze 3 (160603) u 83 pacientů s PID. Pacienti jím byli léčeni ve 3- nebo 4týdenních léčebných intervalech po celkovou dobu 12 měsíců (po krátkém období titrace). Dávka se zakládala na předchozí léčbě intravenózním IG 10% (320 až 1 000 mg/kg tělesné hmotnosti /4 týdny) a byla individuálně uzpůsobena, aby byly v průběhu studie zajištěny adekvátní hladiny IgG.

Výsledky studie ukázaly četnost ověřených akutních závažných bakteriálních infekcí za rok během léčby přípravkem HyQvia 0,025 (horní limit jednostranného 99% konfidenčního intervalu 0,046). Celková četnost infekcí byla menší během podávání přípravku HyQvia než během 3měsíční intravenózní aplikace IG 10%: bodový odhad četnosti všech infekcí za rok byl 2,97 (95% CI: 2,51 až 3,47) u přípravku HyQvia a 4,51 (95% CI: 3,50 až 5,69) u nitrožilních infuzí IG 10%.

Téměř všichni pacienti byli schopni dosáhnout stejného dávkového intervalu přípravku HyQvia, jaký měli u intravenózní aplikace. Sedmdesát osm (78) z 83 (94 %) pacientů dosáhlo stejného 3- nebo 4týdenního dávkování; u jednoho pacienta bylo změněno 4týdenní dávkování na 3týdenní, u jednoho pacienta bylo změněno 4týdenní dávkování na 2týdenní a u jednoho pacienta bylo změněno 3týdenní dávkování na 2týdenní (2 pacienti odstoupili během období titrace).

Medián míst infuze za měsíc u přípravku HyQvia byl 1,09, což je o něco méně než medián míst intravenózní infuze IG 10% použitých v této studii (1,34) a podstatně méně než medián míst infuze ve studii subkutánní aplikace IG 10% (21,43).

Celkem šedesát šest (66) pacientů, kteří dokončili pivotní studii fáze 3, se zúčastnilo prodloužené studie (160902) hodnotící dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku HyQvia u PID. Celková kombinovaná expozice pacientů s PID v obou studiích byla 187,69 paciento-roků; nejdelší expozice činila u dospělých pacientů 3,8 roku a u pediatrických pacientů 3,3 roky.

Studie 161302 (EU):

Tato neintervenční peregistrační studie bezpečnosti zaměřená na dlouhodobou bezpečnost přípravku HyQvia u pacientů léčených přípravkem HyQvia byla prováděna přibližně 6 let. Do studie bylo zařazeno celkem 111 dospělých pacientů. Průměrný věk populace ve studii byl 46,2 let (standardní odchylka [SD] = 14,69) a 14,2 % pacientů (n = 15) bylo ve věku 65 let nebo starších. Více než polovina pacientů byly ženy (n = 60, 56,6 %), přičemž 56,7 % z nich bylo ve fertilním věku. Tato studie potvrzuje známý bezpečnostní profil přípravku HyQvia.

Studie 161406 (US):

Tato neintervenční peregistrační studie bezpečnosti zaměřená na dlouhodobou bezpečnost přípravku HyQvia byla prováděna přibližně 6 let. Do studie bylo zařazeno celkem 253 dospělých pacientů s PID. Medián věku byl 57,0 let, 30,4 % (n = 77) bylo ve věku 65 let nebo starších a 79,1 % (n = 200) byly ženy, přičemž 22,5 % z nich (n = 45) bylo ve fertilním věku. Tato studie potvrzuje známý bezpečnostní profil přípravku HyQvia.

CIDP

Studie 161403 (ADVANCE-1):

V multicentrické randomizované placebem kontrolované studii fáze 3 podstoupilo 132 dospělých subjektů s CIDP hodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti přípravku HyQvia jako udržovací léčba k prevenci recidivy, která umožňovala podání celkové terapeutické dávky samotným pacientem každé 2 až 4 týdny. Do studie byly zařazeny subjekty ≥ 18 let (muži nebo ženy) v době screeningu, které měly zdokumentovanou diagnózu jisté nebo pravděpodobné CIDP dle kritérií Evropské federace

neurologických společností / společnosti zabývající se onemocněními periferních nervů (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) z roku 2010. Všechny způsobilé subjekty v minulosti odpovídaly na léčbu IgG (částečné nebo celkové vyléčení neurologických příznaků a deficitů) a dostávaly stabilní dávku léčby IVIg v rozsahu dávky odpovídajícímu kumulativní měsíční dávce 0,4 až 2,4 g/kg tělesné hmotnosti podávané intravenózně po dobu alespoň 12 týdnů před screeningem. Primárním cílovým parametrem byl poměr subjektů, u kterých došlo k recidivě, definovaný jako zvýšení o ≥ 1 bod vzhledem k výchozímu skóre před s.c. léčbou ve 2 následných upravených skóre neschopnosti INCAT (inflammatory neuropathy cause and treatment) získaných méně než sedm dnů po sobě.

Analýza primárního cílového parametru s použitím vhodných post-hoc strategií pro řešení interkurentních událostí a chybějících výsledných hodnot pomocí vícenásobné imputace ukázala míru recidivy 15,5 % (95% CI: 8,36; 26,84) u skupiny s přípravkem HyQvia a 31,7 % (95% CI: 21,96; 43,39) u skupiny s placebem. Rozdíl v léčbě byl -16,2 % (95% CI: -29,92; -1,27), což bylo ve prospěch přípravku HyQvia oproti placebu.

Pediatrická populace

PID

Přípravek HyQvia byl hodnocen v pivotních studiích u 24 pediatrických pacientů, včetně 13 pacientů ve věku mezi 4 a <12 lety a 11 pacientů ve věku mezi 12 a <18 lety, kteří byli léčeni až 3,3 roky s celkovou zkušeností, pokud jde o bezpečnost, odpovídající 48,66 paciento-rokům (jak je popsáno v části Klinická účinnost a bezpečnost). Mezi pediatrickými pacienty a dospělými nebyly pozorovány žádné znatelné rozdíly ve farmakodynamických účincích ani v účinnosti či bezpečnosti přípravku HyQvia. Viz body 4.2 a 4.8.

Léčivý přípravek byl hodnocen u 42 pediatrických subjektů (ve věku od 2 do < 18 let) v nekontrolované multicentrické studii fáze 4 u pediatrických subjektů, které dostaly předchozí imunoglobulinovou terapii. U pediatrických subjektů s PID nebyly identifikovány žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem HyQvia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě PID jako modelu pro substituční léčbu. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

CIDP

Přípravek HyQvia nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických a dospívajících pacientů (0 až 18 let) s CIDP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání přípravku HyQvia u PID pacientů jsou dosaženy vrcholové hladiny IgG v séru v oběhu příjemce za přibližně 3 až 5 dnů.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

PID

Farmakokinetika (PK) přípravku HyQvia byla hodnocena v klinických studiích (160601, 160602 a 160603) u pacientů s PID ve věku 12 let a starších. Údaje z klinických studií PID ukazují, že minimální sérové hladiny IgG v rovnovážném stavu lze udržet dávkovacími režimy 320 až 1 000 mg/kg tělesné hmotnosti/4 týdny podávané v intervalech 3 až 4 týdnů.

Farmakokinetické výsledky jsou uvedeny v tabulce níže spolu s údaji týkajícími se intravenózní aplikace IG 10% získanými ve stejné studii.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry přípravku HyQvia v porovnání s intravenózní aplikací IG 10%

Parametr	HyQvia Medián (95% CI) N = 60	IVIg 10% Medián (95% CI) 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 až 11,2)	10,1 (9,5 až 10,9)
AUC za týden [g*dny/l]	90,52 (83,8 až 98,4)	93,9 (89,1 až 102,1)
T _{max} [dny]	5,0 (3,3 až 5,1)	0,1 (0,1 až 0,1)
Zřejmá clearance nebo clearance [ml/kg/den]	1,6 (1,4 až 1,79)	1,4 (1,2 až 1,4)
Průměrný poločas v plazmě [dny]	45,3 (41,0 až 60,2)	35,7 (32,4 až 40,4)

CIDP

Úplný farmakokinetický profil přípravku HyQvia nebyl hodnocen u pacientů s CIDP ve věku 18 let a starších v klinické studii (161403). Během studie byly hodnoceny pouze sérové minimální hladiny celkového IgG. Celkově sérové minimální hladiny celkového IgG během období léčby přípravkem HyQvia zůstaly stabilní. U subjektů, u kterých došlo k recidivě a přešly na léčbu IVIg (n = 6), se sérové minimální hladiny celkového IgG také zdály během období léčby přípravkem HyQvia nebo IVIg stabilní.

Medián minimální hladiny celkového IgG v séru u CIDP byly přibližně o 40 % vyšší než u PID.

Pediatrická populace

PID

V klinické studii s přípravkem HyQvia nebyly v minimálních plazmatických hladinách IgG v rovnovážném stavu u dospělých a pediatrických pacientů pozorovány žádné rozdíly.

CIDP

Přípravek HyQvia nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických a dospívajících pacientů (0 až 18 let) s CIDP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského těla.

Bezpečnost IG 10% byla prokázána v několika neklinických studiích. Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity u zvířat jsou neproveditelné v důsledku indukce rozvoje protilátek proti heterologním proteinům a jejich rušivého vlivu.

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení kancerogenního nebo mutagenního potenciálu rHuPH20. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu u myši, králíků a opic makaka jávského vystaveným protilátkám, které se vážou na rHuPH20 a druhově specifickou hyaluronidasu. U samců a samic morčat imunizovaných tak, aby vytvářeli protilátky proti hyaluronidase, byla pozorována reverzibilní infertilita. Protilátky proti hyaluronidase však neovlivňovaly reprodukci po imunizaci myši, králíků, ovcí ani opic makaka jávského. Účinky protilátek, které se vážou na rHuPH20, na fertilitu člověka nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička normálního lidského imunoglobulinu (IG 10%)

Glycin
Voda pro injekci

Injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20)

Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Lidský albumin
Dinatrium-edetát (EDTA)
Chlorid vápenatý
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička normálního lidského imunoglobulinu (IG 10%)

25, 50, 100, 200 nebo 300 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž).

Injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 nebo 15 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž).

Velikost balení:

Jedna injekční lahvička IG 10% a jedna injekční lahvička rHuPH20 v jednotce se dvěma injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu. Nepoužívejte zařízení pro ohřev včetně mikrovlnné trouby.

IG 10% je čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý či bledě žlutý roztok. rHuPH20 je čirý bezbarvý roztok.

Léčivý přípravek je tvořen 2 injekčními lahvičkami. Obě injekční lahvičky je nutné před podáním zkontrolovat zrakem, zda neobsahují částice, nebo nedošlo ke změně zabarvení. Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny, se nesmí používat.

Neprotřepávejte.

Složky přípravku HyQvia před aplikací nemíchejte.

K odstranění rHuPH20 z injekčních lahviček nepoužívejte přístupová zařízení s odvodušněním.

K přípravě a aplikaci přípravku HyQvia používejte aseptickou techniku. V případech, kdy je k získání potřebné dávky infuze potřeba více než jedna injekční lahvička léčivého přípravku IG 10% nebo rHuPH20, měly by být IG 10% nebo rHuPH20 před aplikací připraveny samostatně do příslušných zásobníků na roztok. Částečně použité injekční lahvičky musí být zlikvidovány.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. května 2013
Datum prodloužení registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku HyQvia na trh (je-li to relevantní) nebo jeho použitím v každém členském státě se musí MAH dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Edukační materiály jsou zaměřeny na zajištění vhodného postupu podávání přípravku HyQvia a jeho pomocných látek, aby se snížilo riziko nesprávného podání léčiva pacientem v domácím prostředí.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek HyQvia uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti, kteří předepíšou, budou vydávat nebo používat přípravek HyQvia, přístup k následujícím edukačním materiálům:

- **Edukační materiál pro lékaře**
- **Soubor informací pro pacienta**

Edukační materiál pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku (SPC)
- Průvodce pro zdravotnické pracovníky

Průvodce pro zdravotnické pracovníky:

- Informace o přípravku HyQvia včetně schválených indikací v souladu se SPC.
- Podrobný popis postupů podání infuze přípravku HyQvia pomocí stříkačkové pumpy a peristaltické infuzní pumpy s patřičnými doporučeními ke každému kroku postupu:
 - Správná příprava a podání přípravku HyQvia (tj. infuze rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (HY) před infuzí samotného normálního lidského imunoglobulinu (IG)).
 - Dodržení aseptické techniky.
 - Identifikace časných známek a příznaků potenciálních nežádoucích účinků (např. lokální reakce v místě infuze, hypersenzitivní reakce alergického typu) a nutná opatření v případě nástupu reakce a doporučení, kdy kontaktovat zdravotnického pracovníka.
- Pacienti a/nebo jejich pečovatelé budou požádáni, aby školiteli (zdravotnickému pracovníkovi) v praxi prokázali, že zvládnou přípravek HyQvia úspěšně podat. Správnou techniku je třeba kontrolovat v pravidelných intervalech.
- Důležitost hlášení nežádoucích účinků, jako jsou reakce související s infuzí a hypersenzitivní reakce alergického typu.

Soubor informací pro pacienta

- Příbalová informace pro pacienta
- Průvodce pro pacienta/pečovatele
- Deník pacienta
- **Průvodce pro pacienta/pečovatele:**
 - Podrobný popis správné přípravy a techniky podání infuze přípravku HyQvia krok za krokem
 - Podrobný popis pro podání infuze přípravku HyQvia pomocí stříkačkové pumpy nebo peristaltické infuzní pumpy samotným pacientem
 - Popis potenciálních rizik souvisejících s používáním přípravku HyQvia, zejména: lokální reakce v místě infuze a hypersenzitivní reakce alergického typu (známky a příznaky)

- Doporučení ohledně zvládnutí možných nežádoucích příhod souvisejících s léčbou přípravkem HyQvia a doporučení, kdy kontaktovat zdravotnického pracovníka
- Důležitost hlášení nežádoucích účinků společně s pokyny, jak je hlásit
- Informace o webových stránkách a animovaném průvodci jednotlivými kroky postupu podání pro pacienty
- **Deník pacienta:**
 - Infuzní protokol, do kterého se zaznamená čas, datum, dávka, místo infuze a veškeré reakce, které se u pacienta objeví
 - Infuzní protokol bude také zahrnovat popis bezpečnostních opatření nezbytných k minimalizaci nežádoucích reakcí souvisejících s použitím přípravku HyQvia.
 - Infuzní protokol přispěje k pravidelnému sledování zdravotního stavu pacienta a k diskuzi se zdravotnickým pracovníkem.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G A 30 G)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HyQvia 100 mg/ml – infuzní roztok k subkutánnímu podání
immunoglobulinum humanum normale

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Injekční lahvička s normálním lidským imunoglobulinem: 100 mg/ml, nejméně 98 % je IgG
Maximální obsah imunoglobulinu A (IgA): 140 mikrogramů/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Injekční lahvička s normálním lidským imunoglobulinem: glycin, voda pro injekci.

Injekční lahvička s rekombinantní vorhyaluronidasou alfa: vorhyaluronidasa alfa, chlorid sodný,
hydrogenfosforečnan sodný, lidský albumin, dinatrium-edetát, chlorid vápenatý, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok k subkutánnímu podání

1 injekční lahvička normálního lidského imunoglobulinu

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k subkutánnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotřepávejte.
2 dodávané injekční lahvičky před aplikací nemíchejte.
Rekombinantní vorhyaluronidasu alfa podejte infuzí jako první.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vídeň, Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

HyQvia 100 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY NORMÁLNÍHO LIDSKÉHO IMUNOGLOBULINU (5 G, 10 G, 20 G A 30 G)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HyQvia 100 mg/ml – infuze k subkutánnímu podání
immunoglobulinum humanum normale

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Imunoglobulin: 100 mg/ml, nejméně 98 % je IgG
Maximální obsah imunoglobulinu A (IgA): 140 mikrogramů/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuze k subkutánnímu podání.

1 injekční lahvička

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze subkutánní podání.

Podejte jako 2. infuzi.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vídeň, Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY NORMÁLNÍHO LIDSKÉHO IMUNOGLOBULINU (2,5 G)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

HyQvia 100mg/ml – infuze k subkutánnímu podání
immunoglobulinum humanum normale
Pouze s.c. podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Podejte jako 2. infuzi.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 g/25 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY REKOMBINANTNÍ VORHYALURONIDASY ALFA
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Infuze k subkutánnímu podání přípravku HyQvia
hyaluronidasum
Pouze subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Podejte jako 1. infuzi.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY REKOMBINANTNÍ VORHYALURONIDASY ALFA
(1,25 ML)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Infuze k subkutánnímu podání přípravku HyQvia
hyaluronidasum
Pouze s.c. podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Podejte jako 1. infuzi.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,25 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

HyQvia 100 mg/ml – infuzní roztok k subkutánnímu podání immunoglobulinum humanum normale

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek HyQvia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HyQvia používat
3. Jak se přípravek HyQvia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek HyQvia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek HyQvia a k čemu se používá

Co je přípravek HyQvia

Přípravek HyQvia obsahuje 2 infuzní roztoky pro aplikaci (kapačkou) pod kůži (subkutánní neboli s.c. infuze). Přípravek je dodáván jako balení obsahující:

- jednu injekční lahvičku normálního lidského imunoglobulinu 10% (léčivá látka)
- jednu injekční lahvičku rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (látka, která pomáhá normálnímu lidskému imunoglobulinu 10% proniknout do krve).

Normální lidský imunoglobulin 10% patří do třídy léků zvaných „normální lidské imunoglobuliny“. Imunoglobuliny jsou rovněž známy jako protilátky a nacházejí se v krvi zdravých lidí. Protilátky jsou součástí imunitního systému (přirozené obrany těla) a pomáhají Vašemu tělu bojovat s infekcemi.

Jak přípravek HyQvia funguje

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa je bílkovina, která imunoglobulinům pomáhá při infuzi (kapačkou) pod kůži k dosažení krevního řečiště.

Imunoglobuliny obsažené v injekční lahvičce byly připraveny z krve zdravých lidí. Imunoglobuliny jsou tvořeny imunitním systémem lidského těla. Pomáhají našemu tělu bojovat s infekcemi způsobenými bakteriemi a viry nebo zachovat rovnováhu v imunitním systému (nazývanou jako imunomodulace). Lék funguje zcela stejným způsobem jako imunoglobuliny přirozeně přítomné v krvi.

K čemu se přípravek HyQvia používá

Substituční léčba u dospělých a dětí (0 až 18 let)

Přípravek HyQvia se používá u pacientů s oslabeným imunitním systémem, kteří nemají dostatečné protilátky v krvi, takže jsou náchylní k častým infekcím, mezi něž patří tyto skupiny:

- pacienti s vrozenou neschopností nebo sníženou schopností vytvářet protilátky (primární imunodeficiency),
- pacienti, u kterých dochází k závažným nebo opakujícím se infekcím kvůli oslabenému imunitnímu systému, který je následkem jiného onemocnění nebo léčby (sekundární imunodeficiency).

Pravidelné a dostatečné dávky přípravku HyQvia mohou zvýšit abnormálně nízké hladiny imunoglobulinů v krvi na normální hladiny (substituční léčba).

Imunomodulační léčba u dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let)

Přípravek HyQvia se používá u dospělých pacientů, dětí a dospívajících (0 až 18 let) s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP), formou autoimunitního onemocnění. CIDP je charakterizována chronickým zánětem periferních nervů, který způsobuje slabost a/nebo necitlivost svalů hlavně na nohou a rukou. Předpokládá se, že vlastní obranný systém těla útočí na periferní nervy a způsobuje jejich poškození a zánět. Imunoglobuliny přítomné v přípravku HyQvia mají pomáhat chránit nervy před poškozením imunitním systémem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HyQvia používat

Přípravek HyQvia nevstříkujte ani nepodávejte infuzí

- jestliže jste alergický(á) na imunoglobuliny, hyaluronidasu, rekombinantní vorhyaluronidasu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6. „Obsah balení a další informace“).
- pokud máte v krvi protilátky proti imunoglobulinu A (IgA). To může nastat, pokud trpíte deficitem IgA. Jelikož přípravek HyQvia obsahuje stopová množství IgA, můžete dostat alergickou reakci.
- do cév (intravenózně) nebo do svalu (intramuskulárně).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku HyQvia se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- ▶ Před léčbou informujte svého lékaře nebo zdravotníka, pokud se Vás týká některá z níže uvedených okolností:
- Vy nebo Vaše dítě můžete být alergičtí na imunoglobuliny, aniž byste o tom věděli. Alergické reakce, jako je náhlý pokles krevního tlaku nebo anafylaktický šok (rychlý pokles krevního tlaku s dalšími příznaky, jako je otok hrdla, ztížené dýchání či kožní vyrážka), jsou vzácné, ale občas mohou nastat, i když jste dříve s podobnou léčbou problémy neměli. Pokud trpíte deficitem IgA s protilátkami proti IgA, existuje u Vás zvýšené riziko alergických reakcí. Mezi příznaky nebo symptomy těchto vzácných alergických reakcí patří:
 - pocit závratí, závrativost nebo mdloba;
 - kožní vyrážka a svědění, otok v ústech nebo krku, ztížené dýchání, sípot;
 - abnormální srdeční frekvence, bolest na hrudi, promodráání rtů nebo prstů na rukou a nohou;
 - rozmazané vidění.

- ▶ Pokud během infuze zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě uvědomte svého lékaře nebo zdravotní sestru. On nebo ona rozhodnou, zda rychlost infuze zpomalit nebo ji úplně zastavit.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají rekombinantní vorhyaluronidasu alfa (HY) a poté imunoglobulin (IG) pomalou infuzí a důkladně Vás budou v průběhu 1. infuze sledovat, aby jakákoli alergická reakce byla okamžitě zjištěna a léčena.

- Lékař Vás bude zvláště pečlivě sledovat, pokud máte nadváhu, jste starší, máte cukrovku, jste dlouhodobě upoutaný(á) na lůžko, máte vysoký krevní tlak, nízký objem krve (hypovolemii), máte problémy s cévami (cévní onemocnění), máte zvýšený sklon ke srážení krve (trombofilii nebo trombotické epizody) nebo máte onemocnění nebo zdravotní stav, který způsobuje zhoustnutí krve (hyperviskózní krev). Za těchto okolností mohou imunoglobuliny zvýšit riziko srdečního infarktu, mozkové mrtvice, krevních sraženin v plicích (plicní embolie) nebo ucpaní cévy v noze, i když jen velmi vzácně.
 - ▶ Pokud během infuze zaznamenáte některý z těchto příznaků a projevů, včetně dušnosti, bolesti, otoku končetiny a bolesti na hrudi, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře. Rozhodnou, zda zpomalí rychlost infuze nebo ji úplně zastaví.

Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou pečlivě sledovat po celou dobu infuzí, aby mohly být případné tromboembolické příhody okamžitě zjištěny a léčeny.

- Tento lék budete dostávat ve vysokých dávkách buď 1 den, nebo 2 dny, a pokud máte krevní skupinu A, B nebo AB a máte základní zánětlivé onemocnění. Za těchto okolností bylo běžně hlášeno, že imunoglobuliny zvyšují riziko rozpadu červených krvinek (hemolýzu).
- V souvislosti s léčbou imunoglobulinem byl hlášen výskyt zánětu blan obklopujících mozek a míchu (syndrom aseptické meningitidy).
 - ▶ Pokud po infuzi zaznamenáte některý z těchto známek a příznaků, včetně silné bolesti hlavy, ztuhlosti šíje, ospalosti, horečky, světloplachosti, pocitu na zvracení a zvracení, okamžitě informujte lékaře nebo zdravotní sestru.

Lékař rozhodne, zda jsou nutné další testy a zda byste měl(a) v užívání přípravku HyQvia pokračovat.

Rychlost infuze

Je velmi důležité podávat lék v infuzi správnou rychlostí. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám poradí, jakou rychlost při infuzi přípravku HyQvia doma použít (viz bod 3. „**Jak se přípravek HyQvia používá**“).

Sledování během infuze

Určité nežádoucí účinky se mohou objevovat častěji, pokud:

- dostáváte přípravek HyQvia poprvé;
- jste dostávali jiný imunoglobulin a byli jste převedeni na přípravek HyQvia;
- uběhl dlouhý interval (např. více než 2 nebo 3 intervaly infuze) od poslední aplikace přípravku HyQvia.
 - ▶ V takových případech budete během první infuze a první hodinu po zastavení infuze důkladněji sledováni.

Ve všech ostatních případech byste během prvních několika infuzí měli být sledováni během infuze a alespoň 20 minut po aplikaci přípravku HyQvia.

Domácí léčba

Před zahájením domácí léčby si musíte určit osobu, která na vás bude dohlížet. Vy i tato dohlížející osoba budete vyškoleni v rozpoznání časných známek nežádoucích účinků, především alergických reakcí. Tato dohlížející osoba Vám pomůže sledovat případné nežádoucí účinky. V průběhu infuze

musíte hlídat případné první příznaky vedlejších účinků (další podrobnosti najdete v bodě 4. „**Možné nežádoucí účinky**“).

- ▶ Pokud se u Vás některé z nežádoucích účinků objeví, Vy nebo Váš dohled musíte ihned zastavit infuzi a obrátit se na lékaře.
- ▶ Pokud se u Vás vyskytne závažný nežádoucí účinek, musíte Vy nebo Vaše dohlížející osoba ihned vyhledat lékařskou pohotovost.

Rozšíření lokalizovaných infekcí

Přípravek HyQvia neaplikujte do infikované nebo zarudlé oteklé oblasti kůže ani do jejího okolí, neboť by mohlo dojít k rozšíření infekce.

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné dlouhodobé (chronické) změny kůže. Jakýkoli dlouhodobý zánět, bulky (uzlíky) nebo zánět, které se objeví v místě infuze a trvají déle než několik dnů, je třeba nahlásit lékaři.

Účinky na krevní testy

Přípravek HyQvia obsahuje mnoho různých protilátek a některé z nich mohou ovlivňovat krevní testy (sérologické testy).

- ▶ Před jakýmkoli krevním testem sdělte svému lékaři, že jste léčeni přípravkem HyQvia.

Informace o zdroji materiálu pro přípravek HyQvia

Normální lidský imunoglobulin 10% přípravku HyQvia a lidský sérový albumin (složka rekombinantní vorhyaluronidasy alfa) se vyrábějí z lidské plazmy (kapalné části krve). Při výrobě léků z lidské krve a plazmy se používají určitá opatření, která brání přenesení případné infekce na pacienty. Mezi tato opatření patří:

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy, který vyloučí, aby se možní přenašeči infekce stali dárci;
- testování každé darované a zásobní plazmy na přítomnost virů/infekcí.

Zpracování krve a plazmy při výrobě těchto produktů rovněž zahrnuje určité kroky, při nichž dojde k inaktivaci nebo odstranění virů. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve či plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry či jiné infekce.

Opatření přijatá při výrobě přípravku HyQvia jsou považována za účinná u obalených virů, jako je například virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C, a neobalených virů hepatitidy typu A a parvoviru B19.

Imunoglobuliny nejsou spojovány s infekcemi virem hepatitidy A či parvovirem B19, a to pravděpodobně proto, že protilátky proti těmto infekcím, které jsou obsaženy v přípravku HyQvia, mají ochranný charakter.

- ▶ Při každém použití přípravku HyQvia důrazně doporučujeme zaznamenat si do deníku léčby následující údaje:
 - název přípravku,
 - datum aplikace,
 - číslo šarže léku,
 - aplikovaný objem, rychlost průtoku, počet a umístění míst infuze.

Děti a dospívající

Substituční léčba

Pro děti a dospívající (0 až 18 let) platí stejné indikace, dávka a četnost infuzí, jako pro dospělé.

Imunomodulační léčba u pacientů s CIDP

Bezpečnost a účinnost přípravku HyQvia u dětí a dospívajících (0 až 18 let) s CIDP nebyly stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek HyQvia

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Očkování

Přípravek HyQvia může snížit účinek některých virových vakcín, jako jsou např. spalničky, zarděnky, příušnice a plané neštovice (živé virové vakcíny). Proto bude po aplikaci přípravku HyQvia nutné před podáním některých těchto vakcín až 3 měsíce počkat. Vakcínou proti spalničkám budete moci být očkováni až 1 rok po aplikaci přípravku HyQvia.

- ▶ Prosím sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře provádějícím očkování, že jste léčeni přípravkem HyQvia.

Těhotenství, kojení a plodnost

Údaje o účincích dlouhodobého užívání rekombinantní vorhyaluronidasy na těhotenství, kojení a plodnost jsou omezené. Přípravek HyQvia mají těhotné a kojící ženy používat pouze po poradě s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U pacientů se během léčby přípravkem HyQvia mohou vyskytnout nežádoucí účinky (např. Závrať nebo nevolnost), které mohou ovlivňovat jejich schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud se tak stane, měli byste počkat, dokud účinky neodezní.

Přípravek HyQvia obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,0 až 60,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce rekombinantní vorhyaluronidasy alfa přípravku HyQvia. To odpovídá 0,25 až 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Složka IG 10% je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek HyQvia používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek HyQvia musí být aplikován infuzí pod kůži (subkutánní neboli s.c. podání).

Léčbu přípravkem HyQvia zahájí Váš lékař nebo zdravotní sestra, ale jakmile dostanete několik prvních infuzí pod lékařským dohledem a byli jste (Vy a/nebo Váš dohled) řádně vyškoleni, může Vám být umožněno užívat lék doma. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda můžete přípravek HyQvia užívat doma. Léčbu přípravkem HyQvia doma nezahajujte, dokud nedostanete úplné pokyny.

Dávkování

Substituční léčba

Váš lékař vypočítá správnou dávku na základě Vaší tělesné hmotnosti, veškeré předchozí léčby, kterou jste dostávali, a Vaší odpovědi na léčbu. Doporučená počáteční dávka je taková, která

dodá 400 až 800 mg účinné látky na kg tělesné hmotnosti za měsíc. Na začátku budete dostávat jednu čtvrtinu této dávky v týdenních intervalech. Ta se bude s dalšími infuzemi postupně zvyšovat na větší dávky v 3 - až 4týdenních intervalech. Někdy může Váš lékař doporučit vyšší dávky rozdělit a podat je současně do 2 různých míst. Váš lékař může rovněž dávku upravit v závislosti na Vaší odpovědi na léčbu.

Imunomodulační léčba

Váš lékař vypočítá správnou dávku pro Vás na základě předchozích terapií, které jste dostával(a) a odpovídal(a) na ně. Léčba obvykle začíná 1 až 2 týdny po poslední infuzi imunoglobulinu podaného podkožně vypočítanou týdenní odpovídající dávkou. Váš lékař může dávku a četnost jejího podání upravit na základě Vaší odpovědi na léčbu.

Pokud je překročena maximální denní dávka (> 120 gramů) nebo netolerujete objem infuze imunoglobulinu, může být dávka rozdělena a podávána po několik dní s intervalem 48 až 72 hodin mezi dávkami, aby se umožnila náležitá absorpce, a odpovídajícím způsobem má být rozděleno i podání hyaluronidázy.

Zahájení léčby

Vaše léčba bude zahájena lékařem nebo zdravotní sestrou se zkušenostmi v léčbě pacientů s oslabeným imunitním systémem (imunodeficience) a CIDP a ve vedení pacientů k domácí léčbě. V průběhu infuze a nejméně 1 hodinu po jejím zastavení budete pečlivě sledováni, aby se zjistilo, jak léčivo snášíte. Na začátku použije Váš lékař nebo zdravotní sestra pomalou rychlost infuze a v průběhu první infuze a dalších infuzí budou tuto rychlost postupně zvyšovat. Jakmile Vám lékař nebo zdravotní sestra určí správnou dávku a rychlost infuze, mohou Vám povolit, abyste léčbu užívali sami doma.

Domácí léčba

Nepoužívejte přípravek HyQvia doma, dokud neobdržíte pokyny a školení od svého zdravotnického pracovníka.

Budete instruováni o:

- infuzních technikách bez přítomnosti choroboplodných zárodků (asepse),
- použití infuzní pumpy nebo injektomatu (dle potřeby),
- vedení deníku léčby,
- opatřeních prováděných v případě výskytu závažných nežádoucích účinků.

Všechny pokyny lékaře týkající se dávky, rychlosti infuze a rozvrhu infuzí přípravku HyQvia musíte důsledně dodržovat, aby mohla být Vaše léčba úspěšná.

Doporučují se následující rychlosti infuze IG 10% na místo aplikace:

Interval/minut	Pacienti <40 kg		Pacienti ≥40 kg	
	První 2 infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2 až 3 infuze (ml/hod/místo aplikace)	První 2 infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2 až 3 infuze (ml/hod/místo aplikace)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Zbytek infuze	80	160	240	300

Rychlosti infuzí výše platí pro jedno místo infuze. V případě, že pacient vyžaduje 2 nebo 3 místa infuze, lze rychlosti infuzí náležitým způsobem upravit (tj. zdvojnásobit nebo ztrojnásobit na základě maximální rychlosti infuze pumpy).

Jestliže u Vás dojde k prosakování v místě infuze

Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, zda by pro Vás nebyla vhodnější jiná velikost jehly. Jakákoli změna velikosti jehly musí proběhnout pod dohledem ošetřujícího lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku HyQvia, než jste měl(a)


Pokud si myslíte, že jste užil(a) více přípravku HyQvia, než jste měl(a), promluvte si co nejdříve se svým lékařem.


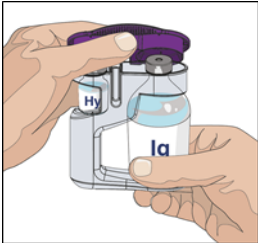
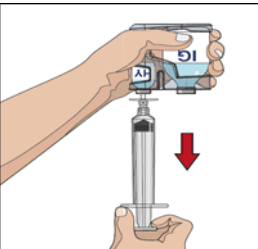
Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek HyQvia

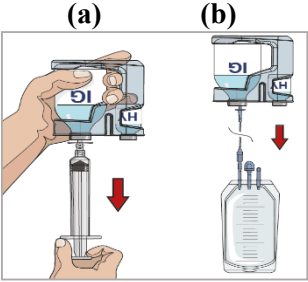
Nezdvojnásobujte následující infuzní dávku přípravku HyQvia, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si myslíte, že byla dávka vynechána, promluvte si co nejdříve se svým lékařem.

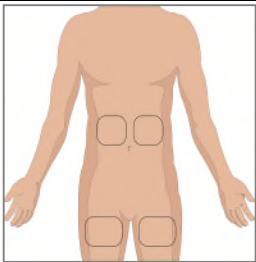

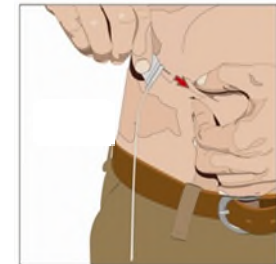
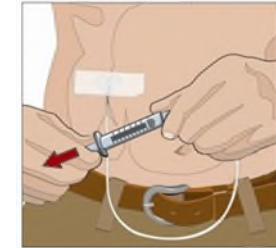
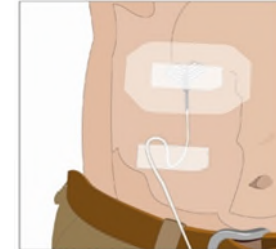
Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

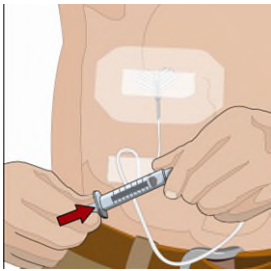
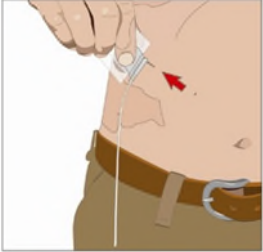
Podrobné pokyny k použití jsou uvedeny níže.

<p>1. Vyjměte přípravek HyQvia z krabice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nechejte injekční lahvičky ohřát na pokojovou teplotu. To může trvat až 60 minut. Nepoužívejte zařízení pro ohřev včetně mikrovlnné trouby. • Přípravek HyQvia nezahřívejte ani neprotřepávejte. • <i>Před použitím každou injekční lahvičku přípravku HyQvia zkontrolujte:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Datum použitelnosti: Po uplynutí data použitelnosti nesmí být přípravek aplikován. • Barva: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa by měla být čirá a bezbarvá. ○ Normální lidský imunoglobulin 10% by měl být čirý a bezbarvý nebo bledě žlutý. ○ Pokud je tekutina zakalená nebo obsahuje částice, roztok nepoužívejte. • Víčko: Fialové ochranné víčko se nachází na jednotce se dvěma injekčními lahvičkami. Pokud přípravek nemá víčko, nepoužívejte jej. 	
<p>2. Připravte si všechny pomůcky: Nachystejte si <i>všechny potřeby</i> k infuzi. Mezi ty patří následující: jednotka (jednotky) se dvěma injekčními lahvičkami přípravku HyQvia, pomůcky na infuzi (set se subkutánní injekční jehlou, zásobník na roztok (vak nebo injekční stříkačka), sterilní průhledný obvaz a náplast, hadičky pumpy, převodní zařízení, injekční stříkačky, gáza a náplast), nádoba na ostré předměty, pumpa, záznamník léčby a další pomůcky podle potřeby.</p>	
<p>3. Připravte si čistou pracovní plochu.</p>	

<p>4. Umyjte si ruce: Umyjte si důkladně ruce. Umístěte všechny shromážděné potřeby a otevřete je dle pokynů zdravotníka.</p>	
<p>5. Otevřete jednotku se dvěma injekčními lahvičkami přípravku HyQvia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sejměte fialová ochranná víčka a ujistěte se, že modrá víčka injekčních laviček jsou odstraněna. Pokud ne, manuálně sejměte modrá víčka, čímž odkryjete zátky injekčních lahviček. • Před převedením složky rekombinantní vorhyaluronidasy alfa přípravku HyQvia otřete zátku každé injekční lahvičky alkoholovým tamponem a nechte na vzduchu oschnout (alespoň 30 vteřin). 	
<p>6. Připravte si injekční lahvičku rekombinantní vorhyaluronidasou alfa (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vyjměte z obalu menší sterilní injekční stříkačku a připojte ji k hrotu nebo injekční jehle bez odvodu vzduchu (zařízení). • Zatáhněte za píst a naplňte menší injekční stříkačku vzduchem, jehož množství odpovídá množství rekombinantní vorhyaluronidasy alfa v injekční lahvičce označené (injekčních lahvičkách označených) zkratkou HY. • Sejměte z převodního zařízení s injekční jehlou/bez odvodu vzduchu víčko. • Zaveďte hrot převodního zařízení s injekční jehlou/bez odvodu vzduchu doprostřed zátky injekční lahvičky a zatlačte přímo dolů. Vtlačte do injekční lahvičky vzduch. • Otočte injekční lahvičku dnem vzhůru, převodní zařízení s injekční jehlou/bez odvodu vzduchu ponechte v injekční lahvičce. Hrot injekční stříkačky bude směřovat nahoru. • Natáhněte celý obsah rekombinantní vorhyaluronidasy alfa do injekční stříkačky. • Pokud je na Vaši dávku potřeba více než jedna injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa, opakujte krok 6. • Pokud je to možné, nakombinujte veškerou rekombinantní vorhyaluronidasu alfa potřebnou na celou dávku IgG do stejné injekční stříkačky. • Nasměrujte špičku injekční stříkačky nahoru a odstraňte všechny vzduchové bubliny (to by mělo jít snadno poté, co jste injekční stříkačku otočili a pokleпали na ni prstem). Pomalu a opatrně zatlačte na píst a odstraňte tak veškerý zbývající vzduch. 	

<p>7. Připravte si set s injekční jehlou a rekombinantní vorhyaluronidasou alfa (HY): POKUD používáte k aplikaci (HY) metodu zatlačení:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Připojte injekční stříkačku naplněnou rekombinantní vorhyaluronidasou alfa k setu s injekční jehlou. • Zatlačte na píst menší injekční stříkačky, čímž odstraníte vzduch, a naplňte set s injekční jehlou až po křídélka injekční jehly rekombinantní vorhyaluronidasou alfa. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Poznámka:</i> Váš zdravotník Vám může doporučit použití konektoru „Y“ (pro více než jedno místo) nebo jinou konfiguraci setu s injekční jehlou. <p>POKUD používáte k aplikaci (HY) metodu pumpy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Připojte injekční stříkačku naplněnou rekombinantní vorhyaluronidasou alfa (HY) k hadičce pumpy a připojte set s injekční jehlou. • Zatlačte na píst injekční stříkačky (velikost se může lišit v důsledku většího objemu), čímž odstraníte vzduch, a naplňte hadičku pumpy a set s injekční jehlou až po křídélka injekční jehly rekombinantní vorhyaluronidasou alfa. 	
<p>8. Připravte si injekční lahvičku normálního lidského imunoglobulinu 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Před převedením 10% imunoglobulinové složky přípravku HyQvia otřete zátku každé injekční lahvičky samostatným alkoholovým tamponem, pokud je tak uvedeno, a nechte na vzduchu oschnout (alespoň 30 vteřin). • Normální lidský imunoglobulin 10% přípravku HyQvia lze podat v infuzi dvěma způsoby: <ul style="list-style-type: none"> o nahromaděním obsahu injekčních lahviček do větší injekční stříkačky (a) nebo infuzního vaku (b) podle pokynů zdravotníka v závislosti na tom, zda má být použita pumpa; nebo o přímo z injekční lahvičky označené zkratkou IG. Zaveďte hrot hadiček pumpy s odzvušením nebo hrot a injekční jehlu s odzvušením do injekční lahvičky (lahviček) normálního lidského imunoglobulinu 10%. Naplňte hadičky aplikační pumpy a dejte je stranou, dokud nebude podána rekombinantní vorhyaluronidasa alfa. • Pokud je na plnou dávku potřeba více než jedna injekční lahvička, nabodněte další injekční lahvičky poté, co je zcela aplikována první injekční lahvička. 	 <p>The diagram illustrates two methods for preparing the injection. Part (a) shows a hand drawing the contents of a vial into a syringe. Part (b) shows a pump tubing connected to a vial, with a red arrow indicating the direction of flow.</p>
<p>9. Připravte pumpu: Dodržujte pokyny výrobce k přípravě pumpy.</p>	

<p>10. Připravte si místo infuze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vyberte si místo (místa) infuze ve střední nebo horní části břicha nebo na stehnu. Umístění místa infuze – viz obrázek. <ul style="list-style-type: none"> o Pokud dostanete pokyn, abyste si infuzi aplikovali u dávek nad 600 ml do dvou míst, vyberte si místa na opačných stranách těla. o Pokud používáte tři místa, mají být od sebe vzdálena alespoň 10 cm. • Vyhybte se oblastem s kostními výběžky, viditelným cévám, jizvám a všem oblastem se zánětem nebo infekcí. • Střídejte místa infuze výběrem opačných stran těla mezi budoucími infuzemi. • Když dostanete pokyn od svého zdravotníka, očistěte místo (místa) infuze alkoholovým tamponem. Nechejte je oschnout (nejméně 30 sekund). 	 
<p>11. Zaveďte injekční jehlu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sejměte kryt injekční jehly. Pevně uchopte a stiskněte mezi dvěma prsty alespoň 2 až 2,5 cm kůže. • Celou injekční jehlu až ke křídélkům zaveďte rychlým pohybem přímo do kůže pod úhlem 90 stupňů. Křídélka injekční jehly by měla ležet rovně na kůži. • Zajistěte injekční jehlu na místě sterilní náplastí. • Opakujte tento krok, pokud máte druhé nebo třetí místo infuze. 	<p>Úhel k pokožce 90°</p> 
<p>12. Před zahájením infuze zkontrolujte správné umístění injekční jehly, pokud Vás o tom zdravotník poučil.</p>	
<p>13. Upevněte injekční jehlu ke kůži:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zajistěte injekční jehlu (jehly) na místě – umístěte přes ni sterilní průhledný obvaz. • V průběhu infuze občas zkontroluje místo (místa) infuze, zda nedošlo k posunu nebo prosaku. 	

<p>14. Podejte nejprve infuzi rekombinantní vorhyaluronidasy alfa: Rozdělte obsahy rovnoměrně mezi všechna místa, používáte-li více než jedno místo.</p> <p>POKUD používáte k aplikaci (HY) metodu zatlačení:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalu stiskněte píst menší injekční stříkačky s rekombinantní vorhyaluronidasou alfa s počáteční rychlostí přibližně 1 až 2 ml za minutu na místo infuze a zvyšujte dle snášenlivosti. <p>POKUD používáte k aplikaci (HY) metodu pumpy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Používáte-li pumpu, připravte ji tak, aby podávala infuzi rekombinantní vorhyaluronidasy alfa s počáteční rychlostí 60 až 120 ml/hodinu/místo infuze a zvyšujte rychlost dle snášenlivosti. 	
<p>15. Podejte normální lidský imunoglobulin 10%: Po infuzi veškerého obsahu menší injekční stříkačky (rekombinantní vorhyaluronidasy alfa) vyjměte injekční stříkačku z plastového těla jehlového setu / hadičky pumpy. Připojte hadičky pumpy k nádobě/injekční lahvičce s IG nebo větší injekční stříkačku s normálním lidským imunoglobulinem 10% k jehlovému setu. Aplikujte normální lidský imunoglobulin 10% pumpou rychlostí předepsanou Vaším zdravotníkem a zahajte infuzi.</p>	
<p>16. Když je infuze dokončena, propláchněte hadičky pumpy, pokud dostanete pokyn zdravotníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostanete-li pokyn od zdravotníka, připojte vak s roztokem chloridu sodného k hadičce pumpy/jehlovému setu, aby se normální lidský imunoglobulin 10% protlačil až ke křídélkům injekční jehly. 	
<p>17. Vyměňte jehlový set:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vyměňte jehlový set uvolněním krytí na všech jeho okrajích. • Vytáhněte křídélka injekční jehly přímo nahoru a ven. • Opatrně přitiskněte malý kousek gázy na místo po vpichu injekční jehly a překryjte ochranným krytím. • Vyhoďte injekční jehlu (jehly) do nádoby na ostré předměty. <ul style="list-style-type: none"> o Zlikvidujte nádobu na ostré předměty podle pokynů dodaných s nádobou nebo kontaktujte zdravotníka. 	
<p>18. Zaznamenejte infuzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sundejte odlepitelný štítek z injekční lahvičky přípravku HyQvia, který obsahuje číslo šarže výrobku a datum použitelnosti, a umístěte tento štítek do svého záznamníku/deníku léčby. • Zapište datum, čas, dávku, místo (místa) infuze (jako pomůcku při střídání míst aplikace) a jakoukoli reakci po každé infuzi. • Vyhoďte veškerý nepoužitý výrobek v injekční lahvičce a jednorázové součásti dle instrukcí, které Vám poskytl Váš zdravotník. • Dle domluvy podávejte svému lékaři všechny potřebné informace. 	

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Určité nežádoucí účinky, jako jsou bolest hlavy, třesavka nebo bolesti těla, se mohou zpomalením rychlosti infuze zmírnit.

Závažné nežádoucí účinky

Infuze léků, jako je přípravek HyQvia, mohou někdy vést k závažným, ale vzácným alergickým reakcím. Může u Vás dojít k náhlému poklesu krevního tlaku a v izolovaných případech k anafylaktickému šoku. Lékaři jsou si těchto možných nežádoucích účinků vědomi a budou Vás při několika prvních infuzích i určitou dobu po nich pečlivě sledovat.

Mezi typické příznaky nebo symptomy patří:

pocit závratí, závrativost nebo mdloba; kožní vyrážka a svědění, otok v ústech nebo krku, ztížené dýchání, sípot; abnormální srdeční frekvence, bolest na hrudi, promodráání rtů nebo prstů na ruku a nohu; rozmazané vidění.

- Pokud během infuze zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě uvědomte svého lékaře nebo zdravotní sestru.
- Pokud užíváte přípravek HyQvia doma, musíte provést infuzi za přítomnosti určené dohlížející osoby, která Vám pomůže dávat pozor na alergické reakce, zastaví infuzi a podle potřeby přivolá pomoc.
- Podívejte se prosím také na bod 2 této příbalové informace týkající se rizik alergických reakcí a používání přípravku HyQvia doma.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 infuzí):

Místní reakce v místě infuze (zahrnuje všechny níže uvedené reakce v místě infuze). Tyto reakce obvykle do několika dnů odezní.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 infuzí):

- bolest hlavy
- pocit na zvracení
- bolest břicha / citlivost břicha
- zarudnutí kůže (erytém)
- reakce v místě infuze včetně bolesti, nepříjemného pocitu, citlivosti, zarudnutí, otoku a svědění
- pocit horka, horečka
- slabost (astenie), únava, nedostatek energie (letargie) a celkový pocit nemoci (malátnost)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 infuzí):

- závrať
- migréna
- pocity jako necitlivost, brnění, mravenčení (parestázie)
- třes
- rychlý srdeční tep (tachykardie)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- nadýmání (nafouknutí břicha)
- průjem
- zvracení
- vyrážka
- svědění (pruritus)
- svědivá vyrážka (kopřivka)
- bolest svalů (myalgie)
- bolest kloubů (artralgie)

- bolesti zad
- bolest v končetinách (včetně nepříjemného pocitu v končetinách)
- muskuloskeletální bolest na hrudi
- ztuhlost kloubů
- reakce v místě infuze (jako je změna barvy, modřiny, zarudnutí (hematom), krvácení (hemoragie), propíchnutí cévy, uzlina, zatvrdnutí, otok (edém), zimnice, pocit pálení, vyrážka)
- otok genitálií

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 1 000 infuzí):

- mozková mrtvice
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- potíže s dýcháním (dušnost)
- bolest v tříslech
- hnědá moč (hemosiderinurie)
- nadměrné pocení (hyperhidróza)
- zánět v místě infuze
- teplo v místě infuze
- pocity jako necitlivost, brnění, mravenčení v místě infuze (parestézie v místě infuze)
- pozitivní výsledek Coombsova testu

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- zánět membrán obklopujících mozek a míchu (aseptická meningitida)
- alergické reakce (přecitlivělost)
- prosakování v místě infuze
- onemocnění podobající se chřipce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dotatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek HyQvia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a obalu za značkou Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neprotřepávejte.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud jsou roztoky zakalené nebo obsahují částice nebo sraženiny.

Po otevření zlikvidujte veškeré nepoužité roztoky v injekčních lahvičkách.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek HyQvia obsahuje

Přípravek HyQvia je jednotka se dvěma injekčními lahvičkami obsahující:

- roztok rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (Krok 1 přípravku HyQvia/Podejte jako první infuzi) a
- roztok normálního lidského imunoglobulinu 10% (Krok 2 přípravku HyQvia/Podejte jako druhou infuzi).

Obsahy jedné injekční lahvičky jsou popsány níže:

1. Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa

Tato injekční lahvička obsahuje rekombinantní vorhyaluronidasu alfa.

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, lidský albumin, disodium-edetát, chlorid vápenatý a voda pro injekci (viz také bod 2. „**Přípravek HyQvia obsahuje sodík**“).

2. Normální lidský imunoglobulin 10%

Jeden ml roztoku v této injekční lahvičce obsahuje 100 mg normálního lidského imunoglobulinu, z nějž je nejméně 98 % imunoglobulin G (IgG).

Léčivou látkou přípravku HyQvia je normální lidský imunoglobulin. Tento léčivý přípravek obsahuje stopová množství imunoglobulinu A (IgA) (ne více než 140 mikrogramů/ml, 37 mikrogramů v průměru).

Dalšími složkami této injekční lahvičky jsou glycin a voda pro injekci.

Jak přípravek HyQvia vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek HyQvia 100 mg/ml infuzní roztok k subkutánnímu podání (infuze pod kůží)

Přípravek HyQvia je dodáván jako balení obsahující:

- jednu skleněnou injekční lahvičku rekombinantní vorhyaluronidasy alfa a
- jednu skleněnou injekční lahvičku normálního lidského imunoglobulinu 10%.

Rekombinantní vorhyaluronidasy alfa je čirý a bezbarvý roztok.

Normální lidský imunoglobulin 10% je čirý a bezbarvý nebo bledě žlutý roztok.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa	Normální lidský imunoglobulin 10%	
Objem (ml)	Protein (g)	Objem (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobci

Držitel rozhodnutí o registraci:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Rakousko

Výrobci:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.