

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)*

Un ml conține:

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

Fiecare flacon de 25 ml conține imunoglobulină umană normală 2,5 g.
Fiecare flacon de 50 ml conține imunoglobulină umană normală 5 g.
Fiecare flacon de 100 ml conține imunoglobulină umană normală 10 g.
Fiecare flacon de 200 ml conține imunoglobulină umană normală 20 g.
Fiecare flacon de 300 ml conține imunoglobulină umană normală 30 g.

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

IgG₁ ≥ 56,9%

IgG₂ ≥ 26,6%

IgG₃ ≥ 3,4%

IgG₄ ≥ 1,7%

Conținutul maxim de IgA este de 140 micrograme/ml.

*Produs din plasma donatorilor umani.

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

Un ml conține:

Hialuronidază umană recombinantă. 160 de unități

Fiecare flacon de 1,25 ml conține: 200 de unități de hialuronidază umană recombinantă.
Fiecare flacon de 2,5 ml conține: 400 de unități de hialuronidază umană recombinantă.
Fiecare flacon de 5 ml conține: 800 de unități de hialuronidază umană recombinantă.
Fiecare flacon de 10 ml conține: 1 600 de unități de hialuronidază umană recombinantă.
Fiecare flacon de 15 ml conține: 2 400 de unități de hialuronidază umană recombinantă.

Excipienți cu efecte cunoscute:

- Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)
rHuPH20 este o glicoproteină purificată formată din 447 de aminoacizi produși în celulele ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

- Sodiu (sub formă de clorură și fosfat)
Conținutul total de sodiu al hialuronidazei umane recombinante este de 4,03 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

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

rHuPH20 este o soluție limpede, incoloră. Soluția are un pH de 6,5 până la 8,0 și o osmolalitate de 290 până la 350 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în:

- Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor/PDIC.

Medicamentul trebuie administrat subcutanat (s.c.). Doza și schema de administrare depind de indicație.

Doza este posibil să fie necesar să fie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică (FC) și de răspunsul clinic. Este posibil ca doza bazată pe greutatea corporală să necesite ajustări în cazul pacienților subponderali sau supraponderali. Următoarea schemă de administrare este prezentată ca recomandare.

Doze

Terapia de substituție în IDP

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

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

Limitele minime de IgG trebuie măsurate și evaluate în relație cu incidența infecțiilor. Pentru a reduce frecvența infecțiilor, poate fi necesară creșterea dozelor, pentru a atinge concentrații plasmatiche minime mai mari de IgG (> 6 g/l).

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

Pacienții tratați anterior cu imunoglobulină administrată intravenos (Ig i.v.)

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

Pacienții tratați anterior cu imunoglobulină administrată subcutanat (Ig s.c.)

Doza inițială de medicament este identică cu cea utilizată în tratamentul cu Ig s.c., dar poate fi ajustată pentru un interval de 3 sau 4 săptămâni. Prima perfuzie trebuie efectuată la o săptămână după ultimul tratament cu imunoglobulina anterioară.

Terapia de substituție în IDS

Doza recomandată este de 0,2 până la 0,4 g/kg corp la fiecare 3 până la 4 săptămâni.

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

Terapia imunomodulatoare în PDIC

Înainte de a începe terapia, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind doza planificată la intervalul planificat dintre doze, în săptămâni. Intervalul tipic dintre doze pentru HyQvia este de 3 până la 4 săptămâni. Doza recomandată administrată subcutanat este de 0,3 până la 2,4 g/kg greutate corporală pe lună, administrată în 1 sau 2 sesiuni pe parcursul a 1 sau 2 zile.

Răspunsul clinic al pacientului trebuie să fie principalul motiv în ajustarea dozei. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru a obține răspunsul clinic dorit. În cazul deteriorării clinice, se poate crește doza până la doza maximă recomandată de 2,4 g/kg pe lună. Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic, poate fi necesar să se reducă periodic doza pentru a observa dacă pacientul mai are nevoie de terapie cu Ig.

Se recomandă o schemă de titrare care permite creșterea treptată (accelerare) a dozei în timp până la atingerea dozei complete, pentru a asigura tolerabilitatea pacienților. În timpul schemei de titrare, doza calculată de HyQvia și intervalele recomandate dintre doze trebuie respectate pentru prima și a doua perfuzie. În funcție derecomandarea medicului curant, la pacienții care tolerează bine primele 2 perfuzii, perfuziile ulterioare pot fi administrate prin creșterea treptată a dozelor și a intervalelor dintre doze, având în vedere volumul și durata totală de perfuzare. Poate fi luată în calcul o schemă de titrare accelerată dacă pacientul tolerează volumele de injecție s.c. și primele 2 perfuzii. Dozele mai mici sau egale cu 0,4 g/kg se pot administra fără o schemă de titrare, cu condiția unei toleranțe acceptabile pentru pacient.

Pacienților trebuie să li se administreze doze stabile* de Ig i.v. Înainte de a iniția terapia cu medicamentul, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind ultima doză de Ig i.v. la intervalul dintre dozele de Ig i.v. în săptămâni. Doza inițială și frecvența de administrare sunt aceleași ca în tratamentul anterior cu Ig i.v. al pacientului. Intervalul tipic de administrare pentru HyQvia este de 4 săptămâni. Pentru pacienții cu doze mai puțin frecvente de Ig i.v. (interval mai mare de

4 săptămâni), intervalul de administrare poate fi convertit la 4 săptămâni, menținând aceeași doză lunară echivalentă de IgG.

Astfel cum se arată în tabelul de mai jos, doza calculată pentru o săptămână (prima perfuzie) trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu Ig i.v. La o săptămână după prima doză, trebuie să se administreze următoarea doză echivalentă săptămânală (a doua perfuzie). O schemă de titrare poate dura până la 9 săptămâni (Tabelul 1), în funcție de intervalul dintre doze și de tolerabilitate.

**(Variațiile în intervalul de administrare de până la ± 7 zile sau cantitatea de doză echivalentă lunară de până la $\pm 20\%$ între perfuziile cu IgG ale pacientului sunt considerate o doză stabilă.)*

Tabelul 1: Schema de titrare a dozei recomandate de perfuzie Ig i.v. la HyQvia

Săptămâna*	Nr. perfuzie	Interval între doze	Exemplu pentru 100 g la fiecare 4 săptămâni
1	<i>Nicio perfuzie</i>		
2	Prima perfuzie	Doză la 1 săptămână	25 g
3	A doua perfuzie	Doză la 1 săptămână	25 g
4	A treia perfuzie	Doză la 2 săptămâni	50 g
5	<i>Nicio perfuzie</i>		
6	A patra perfuzie	Doză la 3 săptămâni	75 g
7	<i>Nicio perfuzie</i>		
8	<i>Nicio perfuzie</i>		
9	A cincea perfuzie	Doză la 4 săptămâni	100 g (se atinge doza completă)

**Prima perfuzie începe la 2 săptămâni după ultima doză de Ig i.v.*

Într-o zi de perfuzie, volumul maxim de perfuzie nu trebuie să depășească 1200 ml pentru pacienții cu o greutate ≥ 40 kg sau 600 ml pentru pacienții cu greutatea < 40 kg. Să presupunem că s-a depășit limita maximă de doză zilnică sau pacientul nu poate tolera volumul de perfuzie. În acest caz, se poate administra doza în decurs de mai multe zile în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze, pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare. Doza poate fi administrată în până la 3 locuri de perfuzare, cu un volum maxim al perfuziei de 600 ml per loc (sau conform toleranței). Dacă se utilizează trei locuri, maximum este de 400 ml per loc.

Copii și adolescenți

Terapia de substituție

Schema de administrare la copii și adolescenți (0 până la 18 ani) este aceeași ca și pentru adulți. Doza se bazează pe greutate și este ajustată în funcție de evoluția clinică. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2.

Terapie imunomodulatoare

Schema de dozare pentru copii și adolescenți (0 până la 18 ani) este aceeași ca și pentru adulți. Doza se bazează pe doza echivalentă săptămânală calculată și este ajustată în funcție de evoluția clinică. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Medicamentul este exclusiv pentru administrare subcutanată, a nu se administra intravenos.

Fiecare flacon care conține Ig 10% este furnizat împreună cu cantitatea corespunzătoare adecvată de rHuPH20 (vezi pct. 6.5). Trebuie administrată întreaga cantitate de rHuPH20, indiferent dacă va fi administrată întreaga cantitate din flaconul care conține Ig 10%.

Cele 2 componente ale medicamentului trebuie administrate secvențial prin același ac pentru administrare subcutanată, începând cu rHuPH20, urmată de Ig 10%.

Exemplu: pacientului i se prescriu 110 grame (g) de HyQvia: acest lucru va necesita 3 flacoane de 30 g și 1 flacon de 20 g pentru o doză totală de 110 g/1100 ml din componenta Ig 10% de HyQvia. Volumul de rHuPH20 va fi $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Dacă doza este mai mare de 120 de g, HyQvia se poate administra în decursul mai multor zile, în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare.

În timpul sau după administrarea subcutanată a imunoglobulinei Ig, inclusiv HyQvia, pot apărea scurgeri la nivelul locului de perfuzare. Luați în considerare utilizarea unor ace mai mari (12 mm sau 14 mm) și/sau a mai multor locuri de administrare a perfuziei. Orice modificare a dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.

Tratamentul la domiciliu

În cazul în care perfuzia subcutanată cu HyQvia este utilizată pentru tratament la domiciliu, terapia trebuie inițiată și monitorizată de un medic cu experiență în instruirea pacienților pentru tratament la domiciliu. Pacientul sau un îngrijitor va fi instruit în legătură cu tehnicile de perfuzare, utilizarea unei pompe de perfuzie sau a unui injectomat, păstrarea unui jurnal de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse severe posibile și măsurile care trebuie adoptate în cazul apariției acestora.

HyQvia poate fi administrat într-o doză terapeutică întreagă în până la 3 locuri de perfuzare, o dată la 4 săptămâni. Frecvența administrării și numărul locurilor de injectare pot fi modificate ținând cont de volum, de timpul total de injectare și de tolerabilitate, astfel încât pacientul să utilizeze aceeași doză echivalentă săptămânală. În cazul în care pacientul omite administrarea unei doze, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil și se reia apoi schema de tratament programată, conform recomandărilor.

Perfuzare asistată de un dispozitiv

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

Locul de perfuzare

Locurile sugerate pentru administrarea medicamentului sunt partea mediană sau superioară a abdomenului și coapsele. Dacă sunt utilizate 2 locuri diferite, acestea trebuie să fie pe părțile contralaterale ale corpului. Dacă se utilizează trei locuri, acestea trebuie să fie la cel puțin 10 cm unul de celălalt. A se evita administrarea în zone cu proeminente osoase sau cicatriceale. Medicamentul nu trebuie administrat într-o zonă care prezintă semne de infecție sau inflamație acută sau în jurul acesteia, deoarece există pericolul diseminării unei infecții localizate. A se evita administrarea într-o zonă la mai puțin de 5 cm distanță de ombilic.

Viteza de perfuzare

Se recomandă administrarea componentei rHuPH20 cu o viteză constantă, iar viteza de administrare a Ig 10% nu trebuie crescută peste viteza recomandată, mai ales dacă pacientul se află la începutul tratamentului cu HyQvia.

Prima dată, se perfuzează întreaga doză de soluție cu rHuPH20 cu o viteză de 1 - 2 ml/minut (sau de 60 ml/oră până la 120 ml/oră) pe loc de perfuzare sau în funcție de toleranță. În interval de 10 minute de la administrarea rHuPH20, se începe administrarea întregii doze de Ig 10% într-un singur loc, prin același ac subcutanat.

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

Tabelul 2: Vitezele de perfuzare recomandate pentru Ig 10% per loc de perfuzare

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

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

Pentru instrucțiuni referitoare la manipularea și prepararea medicamentului înaintea administrării, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

HyQvia nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

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

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

Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la rHuPH20.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Măsuri de precauție pentru utilizare

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

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

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

Complicațiile potențiale pot fi adesea evitate prin asigurarea faptului că:

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

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

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

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

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

Hipersensibilitate la Ig 10%

Reacțiile de hipersensibilitate adevărate sunt rare. Acestea pot apărea în mod deosebit la pacienții cu anticorpi anti-IgA care trebuie tratați cu precauție deosebită. Pacienții cu anticorpi anti-IgA la care tratamentul cu medicamente cu Ig s.c. rămâne singura opțiune, trebuie tratați cu HyQvia numai sub supraveghere medicală strictă.

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

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

Hipersensibilitate la rHuPH20

Orice suspiciune de reacții alergice sau anafilactice induse de administrarea de rHuPH20 necesită întreruperea imediată a perfuziei și, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

Imunogenitatea rHuPH20

În studiile clinice efectuate la pacienți la care se administrează HyQvia a fost raportată apariția anticorpilor non-neutralizanți și a anticorpilor neutralizanți la componenta rHuPH20. Există potențialul ca acești anticorpi să dezvolte o reacție încrucișată cu hialuronidaza endogenă, care se știe că este exprimată în testiculele, epididimul și sperma adulților. Nu se știe dacă acești anticorpi pot avea o semnificație clinică la om (vezi pct. 4.8).

Trombembolism

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

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

Anemie hemolitică

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

Sindrom de meningită aseptică (SMA)

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

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

Interacțiune cu testarea serologică

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

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

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

Microorganisme transmisibile

Imunoglobulina umană normală și albumina serică umană (stabilizatori ai rHuPH20) sunt produse din plasmă umană. Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor cauzate de utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al grupurilor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea etapelor efective de prelucrare pentru inactivarea/indepărtarea virusurilor. În ciuda acestui fapt, atunci când se administrează un medicament preparat din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a microorganismelor infecțioase nu poate fi exclusă în totalitate. De asemenea, acest considerent este valabil și pentru virusuri și alte microorganisme necunoscute sau nou apărute.

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

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

Conținut de sodiu

Componenta Ig 10% este practic fără sodiu. rHuPH20 conține sodiu în următoarea cantitate (mg) per flacon:

1,25 ml conțin 5,0 mg de sodiu.

2,5 ml conțin 10,1 mg de sodiu.

5 ml conțin 20,2 mg de sodiu.

10 ml conțin 40,3 mg de sodiu.

15 ml conțin 60,5 mg de sodiu.

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

Copii și adolescenți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri care conțin virusuri vii atenuate

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

Copii și adolescenți

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Nouă femei cărora li s-a administrat anterior tratament cu HyQvia au fost înscrise într-un Registru de evidență a sarcinilor post-autorizare cu caracter prospectiv, necontrolat, multicentric (Studiul 161301). Dintre cele 8 sarcini cu rezultate cunoscute, 8 au fost nașteri vii cu scoruri APGAR normale. Nu au existat complicații specificate la travaliu sau naștere. Nu s-au raportat evenimente adverse asociate cu acest medicament. Patru (4) mame au fost testate pentru anticorpi anti-rHuPH20 neutralizanți sau de legare și nu s-au detectat anticorpi.

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

Au fost realizate studii de toxicologie asupra dezvoltării și funcției de reproducere cu rHuPH20 la șoareci și iepuri. Nu au fost asociate reacții adverse asupra sarcinii și dezvoltării fetale cu anticorpii anti-rHuPH20. În aceste studii, anticorpii materni față de rHuPH20 au fost transferați la făt în utero. Efectele anticorpilor față de componenta rHuPH20 din acest medicament asupra embrionului uman sau asupra dezvoltării umane fetale sunt în prezent necunoscute (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Studiile la animale privind potențialul funcției de reproducere efectuate cu dozele utilizate pentru facilitarea administrării de Ig 10% nu indică efecte nocive directe sau indirecte ale rHuPH20 (vezi pct. 5.3).

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

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată de unele reacții adverse, de exemplu amețeli (vezi pct. 4.8) asociate cu acest medicament. Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să dispară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Ig 10%

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

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

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

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

Reacțiile tromboembolice, cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă au fost observate rareori în asociere cu medicamentele care conțin Ig i.v. și Ig s.c.

rHuPH20

După punerea pe piață, cele mai frecvente reacții adverse în timpul utilizării rHuPH20 în forme farmaceutice similare cu administrare subcutanată pentru dispersia și absorbția lichidelor sau a medicamentelor administrate subcutanat, au fost reacții ușoare la nivelul locului de perfuzare, cum sunt eritemul și durerea. Edemul a fost raportat mai frecvent în asociere cu administrarea subcutanată a unor cantități mari de lichide.

Anticorpi împotriva rHuPH20

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

În total, 16 din 132 de pacienți cărora li s-a administrat rHuPH20 au prezentat anticorpi de legare anti-rHuPH20 cel puțin o dată în studiile PDIC care au inclus 196 de pacienți-ani de urmărire. Un pacient a prezentat anticorpi neutralizanți tranzitorii într-o singură măsurătoare pe o perioadă de urmărire de 3 ani. Nu s-au identificat probleme de eficacitate sau siguranță legate de apariția pozitivității anticorpilor neutralizanți.

Pentru informații despre siguranță în ceea ce privește agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța HyQvia a fost evaluată în 4 studii clinice (160602, 160603, 160902 și 161101) la 124 pacienți unici cu imunodeficiență primară IDP, cărora li s-au administrat 3202 perfuzii, și în 2 studii clinice (161403 și 161505) la 100 de pacienți unici cu PDIC cărora li s-au administrat 3188 de perfuzii.

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

Frecvențele per perfuzare au fost evaluate utilizând convenția următoare: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și

< 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efecte nedorite sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Reacțiile adverse la medicamente (RAM) sunt selectate pe baza evaluării de către sponsor. Toate aparițiile unei RAM (în timpul sau după prima doză) sunt prezentate în tabel, indiferent de relația evaluată de investigator. În scopuri de analiză, anumiți termeni preferați au fost restrânși.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la medicamente (RAM) per perfuzie raportată la pacienții tratați cu HyQvia în studiile clinice și supravegherea ulterioară introducerii pe piață, rata de raportare per pacient sau per perfuzie.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse la medicament	Frecvența per pacient	Frecvența per perfuzie
Infecții și infestări	Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	Frecvente
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Tremor	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Parestezii	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Accident vascular cerebral și atac cerebral ischemic	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări cardiace	Tahicardie și tahicardie sinusală	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente	Frecvente
	Dureri abdominale, în etajul abdominal superior și inferior și sensibilitate	Foarte frecvente	Frecvente
	Diaree	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Distensie abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse la medicament	Frecvența per pacient	Frecvența per perfuzie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Frecvente	Frecvente
	Prurit	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate, eritematoase, maculare, maculo-papulare și papulare	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Artralgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul membrelor și durere în extremități	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri de spate	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Rigiditate a articulațiilor	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri toracice musculo-scheletice	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri inghinale	Frecvente	Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hemosiderinurie	Frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	• Reacții locale (totale)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	- Disconfort la locul de perfuzare, durere la locul de perfuzare, durere la locul injectării, durere la locul puncției și sensibilitate	Foarte frecvente	Frecvente
	- Eritem la locul de perfuzare și eritem la locul injectării	Foarte frecvente	Frecvente
	- Edem la locul de perfuzare, edem la locul injectării, tumefacție la locul de perfuzare, tumefacție la locul injectării și tumefacție (local)	Foarte frecvente	Frecvente
	- Prurit la locul de perfuzare, prurit la locul injectării, prurit la locul puncției și prurit vulvovaginal	Foarte frecvente	Frecvente
	- Reacție asociată perfuziei	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Echimoze la locul de perfuzare, echimoze la locul injectării, hematom la locul de perfuzare, hematom la locul injectării, hemoragie la locul de perfuzare și echimoze la locul puncției vasului	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Reacție la locul de perfuzare, reacție la locul injectării și reacție la locul puncției	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Masă tumorală la locul de perfuzare, masă tumorală la locul injectării și nodul la locul de perfuzare	Frecvente	Mai puțin frecvente
- Depigmentare la locul de perfuzare	Frecvente	Mai puțin frecvente	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse la medicament	Frecvența per pacient	Frecvența per perfuzie
	- Erupecie cutanată la locul de perfuzare și erupție cutanată la locul injectării	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Indurație la locul de perfuzare și indurație la locul injectării	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Senzație de căldură la locul de perfuzare	Frecvente	Rare
	- Parestezie la locul de perfuzare și parestezie la locul injectării	Frecvente	Rare
	- Inflamație la locul de perfuzare	Frecvente	Rare
	- Senzație de căldură și pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
	- Scurgeri la nivelul locului de perfuzie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	- Boală similară gripei	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Astenie, oboseală, letargie și disconfort general	Foarte frecvente	Frecvente
	Frisoane	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem, edem periferic și inflamație (sistemică)	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem localizat, inflamație periferică și edem cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem gravitațional, edem genital, tumefacție la nivelul scrotului și tumefacție vulvovaginală	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Senzație de arsură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Frecvente	Rare
Investigații diagnostice	Test Coombs direct pozitiv și test Coombs pozitiv	Frecvente	Rare

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Cele mai frecvente reacții locale observate în timpul studiilor clinice pivot includ durere la nivelul locului de perfuzare, eritem la nivelul locului de perfuzare și edem la nivelul locului de perfuzare. Majoritatea reacțiilor locale au fost ușoare din punctul de vedere al gradului de severitate și autolimitate. În studiile IDP, 2 cazuri de reacții adverse locale au fost grave (durere la nivelul locului de perfuzare și tumefacție la nivelul locului de perfuzare), iar în studiile PDIC, 4 cazuri au fost grave (extravazare la nivelul locului de perfuzare, inflamație la nivelul locului de perfuzare, prurit la nivelul locului de perfuzare și reacție la nivelul locului de perfuzare). În studiile IDP au existat 2 cazuri de edem genital tranzitoriu, unul considerat grav, care au rezultat din difuzia medicamentului de la locul de perfuzare în abdomen. În studiile PDIC a existat un caz ușor de edem genital (tumefierea penisului). Nu s-au observat modificări cutanate care să nu dispară în decursul studiului clinic.

Copii și adolescenți

IDP

În cadrul studiului pivot 160603, 2 dintre cei 24 de pacienți copii și adolescenți, au avut titruri totale ale anticorpilor anti-rHuPH20 de 1:160 sau peste. Niciun pacient nu a avut anticorpi neutralizanți.

Un studiu multicentric prospectiv, de fază 4, din Europa a evaluat 42 de pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 și < 18 ani) cărora li s-a administrat anterior tratament cu imunoglobuline (studiul 161504). Nu au fost identificate probleme noi privind siguranța. Niciun pacient nu a avut rezultate pozitive (titrul ≥ 160) pentru anticorpii anti-rHuPH20 de legare. S-a dovedit siguranța și tolerabilitatea HyQvia la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 și < 18 ani) cu boli IDP.

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

PDIC

HyQvia nu a fost evaluat în cadrul unor studii clinice la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) cu PDIC.

Pacienți vârstnici

Imunodeficiență primară

Studiile de siguranță post-autorizare (161302 în UE, 161406 în SUA) au inclus 15 și, respectiv, 77 pacienți vârstnici. În general, nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește siguranța între pacienții cu IDP cu vârsta peste 65 de ani și cei cu vârsta între 18 și 65 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Consecințele supradozajului nu sunt cunoscute.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline: imunoglobuline, imunoglobulină umană normală, pentru administrare extravasculară, codul ATC: J06BA01.

Mecanism de acțiune

Componenta Ig 10% conferă efectul terapeutic al acestui medicament. rHuPH20 facilitează dispersia și absorbția Ig 10%.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG), cu un spectru larg de anticorpi pentru opsonizarea și neutralizarea microorganismelor infecțioase. Imunoglobulina umană normală conține anticorpii IgG prezenți la populația normală. Este obținută, în general, din plasmă umană prelevată de la cel puțin 1000 de donări. Prezintă o distribuție a subclaselor de IgG foarte asemănătoare cu cea din plasma umană nativă. Administrarea unor doze adecvate de imunoglobulină umană normală poate aduce valorile excesiv de scăzute ale IgG la nivelul valorilor normale. Mecanismul de acțiune în alte indicații în afara terapiei de substituție nu este pe deplin elucidat, dar include efecte imunomodulatoare.

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. rHuPH20 din HyQvia acționează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilă în decurs de 24 până la 48 de ore.

Eficacitate și siguranță clinică

IDP

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

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

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

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

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

Studiul 161302 (UE):

Acest studiu de siguranță, non-intervențional, post-autorizare, privind siguranța pe termen lung a HyQvia la pacienți tratați cu HyQvia a fost efectuat pe o perioadă de aproximativ 6 ani. În total, au fost înrolați în studiu 111 pacienți adulți. Vârsta medie a populației în studiu a fost de 46,2 (deviație standard [DS] = 14,69) ani, iar 14,2% (n = 15) dintre pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste. Mai mult de jumătate dintre pacienți erau femei (n = 60, 56,6%), dintre care 56,7% erau de vârsta fertilă. Acest studiu confirmă profilul de siguranță cunoscut al HyQvia.

Studiul 161406 (SUA):

Acest studiu de siguranță, non-intervențional, post-autorizare, privind siguranța pe termen lung a HyQvia a fost efectuat pe o perioadă de aproximativ 6 ani. În total, au fost înrolați 253 de pacienți adulți cu IDP. Mediana vârstei a fost de 57,0 ani, 30,4% (n = 77) aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 79,1% (n = 200) erau femei, dintre care 22,5% (n = 45) erau de vârstă fertilă. Acest studiu confirmă profilul de siguranță cunoscut al HyQvia.

PDIC

Studiul 161403 (ADVANCE-1):

Într-un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, controlat cu placebo, 132 de pacienți adulți cu PDIC au fost supuși evaluării eficacității, siguranței și tolerabilității HyQvia ca terapie de întreținere pentru a preveni recidiva, permițând auto-perfuzarea unei doze terapeutice totale la fiecare 2 până la 4 săptămâni. În studiu au fost înrolați pacienți cu vârsta ≥ 18 ani (bărbați sau femei) care la momentul evaluării aveau un diagnostic documentat de PDIC cert sau probabil conform criteriilor Federației Europene a Societăților Neurologice/Societatea Nervilor Periferici (EFNS/PNS) 2010. Toți pacienții eligibili reacționaseră la tratamentul cu IgG în trecut (remiterea parțială sau completă a simptomelor și deficitelor neurologice) și primeau doze stabile în cadrul tratamentului cu Ig i.v. în intervalul de administrare echivalent cu o doză lunară cumulativă de 0,4 până la 2,4 g/kg greutate corporală, administrată intravenos timp de cel puțin 12 săptămâni înainte de evaluarea inițială. Criteriul primar a fost proporția de pacienți care au prezentat o recidivă, definită ca o creștere de ≥ 1 punct în raport cu scorul de referință al tratamentului pre-s.c. în 2 scoruri consecutive ajustate de cauză și tratament pentru dizabilități cauzate de neuropatia inflamatorie (INCAT), obținute într-un interval mai mic de șapte zile. Analiza criteriului primar folosind strategii post-hoc adecvate pentru a gestiona evenimentele intercurente și valorile lipsă ale rezultatelor folosind imputarea multiplă a dezvăluit o rată de recidivă de 15,5% (ÎI 95%: 8,36, 26,84) în grupul HyQvia și de 31,7% (ÎI 95%: 21,96, 43,39) în grupul placebo. Diferența de tratament a fost de -16,2 (ÎI 95%: -29,92, -1,27) în favoarea HyQvia față de placebo.

Copii și adolescenți

IDP

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

Medicamentul a fost evaluat la 42 de pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 și < 18 ani) în cadrul unui studiu multicentric, necontrolat, de fază 4, pe pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat anterior tratament cu imunoglobuline. Nu au fost identificate probleme noi privind siguranța la pacienții copii și adolescenți cu IDP.

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

PDIC

HyQvia nu a fost evaluat în studii clinice la copii și adolescenți (0 până la 18 ani) cu PDIC.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

IgG și complexele IgG sunt scindate în celulele sistemului reticuloendotelial.

IDP

Proprietățile farmacocinetice (FC) ale HyQvia au fost evaluate în studii clinice (160601, 160602 și 160603) la pacienți cu IDP cu vârsta de 12 ani și peste. Datele din studiile clinice privind IDP arată că poate fi menținută o concentrație plasmatică minimă de IgG prin administrarea unei doze de 320 până la 1000 mg/kg corp/4 săptămâni, la interval de 3 sau 4 săptămâni.

Rezultatele farmacocinetice sunt prezentate în tabelul de mai jos, comparativ cu datele obținute în cadrul aceluiași studiu după administrarea intravenoasă a Ig 10%.

Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici ai HyQvia, comparativ cu administrarea intravenoasă de Ig 10%

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

PDIC

Profilul farmacocinetic complet al HyQvia nu a fost evaluat în studiul clinic (161403) la pacienții cu PDIC cu vârsta de 18 ani și peste. S-au evaluat doar titrurile minime serice ale IgG totale pe parcursul studiului. În general, în timpul perioadelor de tratament cu HyQvia, titrurile minime serice ale IgG totale s-au menținut stabile. Pentru pacienții care au dezvoltat o recidivă și au trecut la Ig i.v. (n=6), titrurile minime serice medii ale IgG totale au apărut și ele stabile pe parcursul perioadelor de tratament cu HyQvia sau Ig i.v.

Titrurile serice medii ale IgG totale în PDIC au fost cu aproximativ 40% mai mari decât în IDP.

Copii și adolescenți

IDP

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

PDIC

HyQvia nu a fost evaluat în studii clinice la copii și adolescenți (0 până la 18 ani) cu PDIC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman.

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

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen sau mutagen al rHuPH20. Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șoareci, iepuri și maimuțe *cynomolgus* expuse la anticorpi care se leagă de rHuPH20 și hialuronidaza specifică speciei. La masculii și femelele de cobai imunizați pentru a produce anticorpi față de hialuronidază, a fost observată o infertilitate reversibilă. Cu toate acestea, în urma imunizării la șoareci, iepuri, oi sau maimuțe *cynomolgus*, anticorpii față de hialuronidază nu au influențat reproducerea. Efectele anticorpilor care se leagă de rHuPH20 asupra fertilității la om nu sunt cunoscute.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon cu imunoglobulină umană normală (Ig 10%)

Glicină

Apă pentru preparate injectabile

Flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

Clorură de sodiu

Fosfat de sodiu dibazic

Albumină umană

Sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA)

Clorură de calciu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu imunoglobulină umană normală (Ig 10%)

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

Flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

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

Mărime de ambalaj:

Un flacon care conține Ig 10% și un flacon care conține rHuPH20, într-o unitate cu două flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Ig 10% este o soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau galben deschis. rHuPH20 este o soluție limpede, incoloră.

Acest medicament conține 2 flacoane. Înainte de administrare, ambele flacoane trebuie examinate vizual pentru a observa eventuale semne de modificări de culoare sau particule în suspensie. Nu trebuie utilizate soluțiile care sunt turburi sau care prezintă particule sau depozite.

A nu se agita.

A nu se amesteca componentele de HyQvia înainte de administrare.

A nu se utiliza dispozitive de acces la flacon cu aerisire pentru extragerea rHuPH20 din flacoane.

Se vor respecta măsurile de asepsie la prepararea și administrarea HyQvia. În cazurile în care sunt necesare mai multe flacoane de medicament Ig 10% sau rHuPH20 pentru a obține doza necesară pentru perfuzie, Ig 10% și/sau rHuPH20 trebuie preparate separat înainte de administrare în recipiente adecvate pentru soluție. Flacoanele parțial utilizate trebuie aruncate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

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

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

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

- **Eliberarea oficială a seriei**

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

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansare (acolo unde este cazul) sau utilizarea HyQvia în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului programului, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Materialele educaționale au scopul de a asigura secvența adecvată de administrare a HyQvia și a excipienților săi, pentru a reduce la minimum riscul erorilor de administrare a medicamentului în cazul pacienților cu administrare la domiciliu.

DAPP se va asigura de faptul că în fiecare Stat Membru în care este comercializat HyQvia, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții care urmează să utilizeze HyQvia au acces la/li se furnizează următoarele materiale educaționale:

- **Material educațional pentru medici**
- **Pachet informativ pentru pacienți**

Material educațional pentru medici:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii în domeniul sănătății (HCP)

Ghidul pentru profesioniștii în domeniul sănătății (HCP):

- Informații despre HyQvia, inclusiv indicația aprobată conform RCP.
- Descriere detaliată a procedurilor de administrare pentru administrarea HyQvia cu ajutorul unei pompe pentru injecție automată cu seringă și unei pompe de perfuzie peristaltică, cu puncte de consiliere ce trebuie aprofundate cu pacientul la fiecare pas al procesului.
 - Prepararea și administrarea corectă a HyQvia (adică administrarea flaconului cu hialuronidază umană recombinantă (HY) înaintea flaconului cu imunoglobulină umană normală 10% (IG)).
 - Respectarea tehnicii aseptice.
 - Identificarea semnelor și simptomelor timpurii ale posibilelor evenimente adverse (de exemplu reacții la nivelul locului de perfuzare, reacții de hipersensibilitate de tip alergic), precum și măsurile ce trebuie luate în cazul apariției reacțiilor, inclusiv momentul în care trebuie contactat HCP.
- Pacienților și/sau persoanelor care au grijă de pacient li se va cere să demonstreze instructorului din partea HCP că pot administra cu succes HyQvia. Corectitudinea tehnicilor trebuie evaluată la intervale regulate.
- Importanța raportării reacțiilor adverse precum reacțiile la perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic.

Pachetul informativ pentru pacienți:

- Broșură cu informații pentru pacienți
- Ghid pentru pacienți/ persoane care au grijă de pacient
- Un jurnal al pacientului
- **Ghid pentru pacienți/ persoane care au grijă de pacient:**
 - O descriere detaliată, pas cu pas, a tehnicii corecte de preparare și administrare pentru administrarea HyQvia.
 - Descriere detaliată pentru auto-administrarea, administrarea HyQvia cu ajutorul unei pompe pentru injecție automată cu seringă și unei pompe de perfuzie peristaltică.

- O descriere a posibilelor riscuri asociate cu utilizarea HyQvia, și anume: reacții la nivelul locului de perfuzare și reacții de hipersensibilitate de tip alergic (semne și simptome)
 - Recomandări pentru gestionarea posibilelor evenimente adverse asociate tratamentului cu HyQvia, precum și pentru momentul potrivit pentru contactarea HCP.
 - Importanța raportării evenimentelor adverse, precum și instrucțiunile privind efectuarea raportării.
 - Site-ul web pune la dispoziție o funcție prin care pacienții sunt ghidați prin secvența de administrare cu ajutorul unor animații accesibile printr-un clic.
- **Jurnalul pacientului:**
 - Va fi furnizat un jurnal privind administrarea, pentru a documenta ora, data, doza, locul injecției și posibile reacții experimentate de pacient.
 - Jurnalul privind administrarea va include și o descriere a atenționărilor necesare pentru a minimiza posibilele evenimente adverse asociate cu utilizarea HyQvia.
 - Jurnalul privind administrarea va ajuta la facilitarea monitorizării regulate a stării de sănătate a pacientului și va facilita comunicarea cu HCP.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

Flaconul cu hialuronidază umană recombinantă: hialuronidază umană. Clorură de sodiu, fosfat de sodiu, albumină umană, acid etilendiaminotetraacetic disodic, clorură de calciu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată

1 flacon imunoglobulină umană normală

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 flacon hialuronidază umană recombinantă

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se agita.
Nu amestecați cele 2 flacoane înainte de administrare.
Administrați mai întâi hialuronidaza umană recombinantă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

HyQvia 100 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI CARE CONȚINE IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ
NORMALĂ (5 g, 10 g, 20 g și 30 g)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicină, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată.

1 flacon

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.

A se perfuza al 2-lea.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

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

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

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se perfuza al 2-lea.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 g / 25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

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

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată pentru HyQvia hialuronidază

Numai pentru administrare subcutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se perfuza primul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

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

Soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată pentru HyQvia hialuronidază
Numai pentru administrare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se perfuza primul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este HyQvia și pentru ce se utilizează

Ce este HyQvia

HyQvia conține 2 soluții perfuzabile (picătură cu picătură) care se administrează sub tegument (perfuzie subcutanată sau s.c.). Este furnizat sub forma unui ambalaj care conține:

- un flacon cu imunoglobulină umană normală 10% (substanța activă)
- un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (o substanță care ajută imunoglobulina umană normală 10% să ajungă în sângele dumneavoastră).

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

Cum acționează HyQvia

Hialuronidaza umană recombinantă este o proteină care facilitează administrarea subcutanată prin perfuzare (picătură cu picătură) a imunoglobulinelor și pătrunderea acestora în circulația sângelui.

Imunoglobulina din flacon a fost preparată din sânge provenit de la persoane sănătoase. Imunoglobulinele sunt produse de sistemul imunitar al corpului uman. Acestea ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor cauzate de bacterii și virusuri sau mențin echilibrul în sistemul imunitar (proces numit imunomodulare). Medicamentele funcționează exact în același mod ca imunoglobulinele naturale prezente în sânge.

Pentru ce se utilizează HyQvia

Terapia de substituție la adulți și copii (0 până la 18 ani)

HyQvia se utilizează la pacienți cu un sistem imunitar slăbit, cu incapacitate sau cu capacitate redusă de a produce anticorpi în sânge și care au tendința de a dezvolta infecții frecvente, inclusiv următoarele grupe:

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

Dozele regulate și suficiente de HyQvia pot ridica nivelurile anormal de scăzute ale imunoglobulinei din sânge la niveluri normale (terapie de substituție).

Terapia imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani)

HyQvia se utilizează la pacienții adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), o formă de boală autoimună. PDIC se caracterizează prin inflamația cronică a nervilor periferici, ceea ce provoacă slăbiciune musculară și/sau amorțeală în principal la nivelul picioarelor și brațelor. Se presupune că propriul sistem de apărare al organismului atacă nervii periferici și provoacă leziuni și inflamații ale nervilor. Se presupune că imunoglobulinele prezente în HyQvia ajută la protejarea nervilor de efectele atacului sistemului imunitar.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați HyQvia

Nu administrați HyQvia prin injectare sau perfuzie

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

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați HyQvia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

- ▶ Spuneți medicului dumneavoastră sau profesionistului în domeniul sănătății înainte de tratament dacă oricare dintre circumstanțele enumerate mai jos se aplică în cazul dumneavoastră:
- Este posibil ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să fiți alergic la imunoglobuline, fără a ști lucrul acesta. Reacțiile alergice, cum sunt scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șocul anafilactic (o scădere bruscă a tensiunii arteriale, însoțită de alte simptome, cum sunt umflare a gâtului, dificultăți la respirație și erupție pe piele) sunt rare, dar pot apărea ocazional, chiar dacă nu ați avut înainte probleme în cazul administrării unor tratamente similare. În cazul în care aveți deficit de IgA, cu anticorpi anti-IgA, prezentați un risc crescut de reacții alergice. Semnele sau simptomele acestor reacții alergice rare includ:
 - senzație de confuzie, amețeli sau leșin,
 - erupții pe piele și mâncărime, umflare la nivelul gurii sau gâtului, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare,

- frecvență anormală a bățăilor inimii, dureri în piept, colorare în albastru a buzelor sau degetelor de la mâini și picioare,
- tulburări de vedere.
- ▶ Dacă observați apariția oricăror semne în timpul perfuziei, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Ei vor decide dacă viteza perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită complet.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra hialuronidază umană recombinantă (HY) urmată de imunoglobulină (Ig) încet și vă vor monitoriza pe tot parcursul primei perfuzii, astfel încât orice reacție alergică să fie detectată și tratată imediat.

- Medicul dumneavoastră va acorda o atenție deosebită dacă sunteți supraponderal, sunteți în vârstă, aveți diabet zaharat, ați fost imobilizat la pat o perioadă lungă de timp, aveți tensiune arterială mare, aveți un volum scăzut de sânge (hipovolemie), aveți probleme cu vasele de sânge (boli vasculare), aveți o tendință crescută de coagulare a sângelui (trombofilie sau episoade trombotice) sau aveți o boală sau o afecțiune care determină îngroșarea sângelui (sânge hipervâcos). În aceste circumstanțe, imunoglobulinele pot crește riscul de atac de cord (infarct cardiac), accident vascular cerebral, cheaguri de sânge în plămâni (embolie pulmonară) sau blocarea unui vas de sânge în picior, deși doar foarte rar.
- ▶ Dacă observați oricare dintre aceste semne și simptome, inclusiv dificultăți de respirație, durere, umflarea unui membru și durere în piept în timpul perfuziei, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Ei vor decide dacă încetinesc viteza de administrare sau opresc complet perfuzia.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor monitoriza cu atenție pe parcursul perfuziei, astfel încât orice evenimente tromboembolice să poată fi detectate și tratate imediat.

- Vi se va administra acest medicament în doze mari fie în 1 zi, fie în 2 zile și dacă aveți o grupă de sânge A, B sau AB și aveți o afecțiune inflamatorie subiacentă. În aceste circumstanțe, s-a raportat frecvent că imunoglobulinele cresc riscul de descompunere a globulelor roșii (hemoliză).
- A fost raportată apariția inflamației la nivelul membranelor care înconjoară creierul și măduva spinării (sindromul de meningită aseptică) în asociere cu tratamentul cu imunoglobuline.
- ▶ Dacă observați oricare dintre aceste semne și simptome, inclusiv durere de cap severă, rigiditate a gâtului, somnolență, febră, fotofobie, greață și vărsături după perfuzie, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Medicul dumneavoastră va decide dacă sunt necesare analize suplimentare și dacă administrarea HyQvia trebuie continuată.

Viteza de administrare

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

Monitorizarea în timpul perfuziei

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent dacă:

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

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

Tratamentul la domiciliu

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

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

Răspândirea infecțiilor localizate

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

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

Efecte asupra analizelor de sânge

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

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

Informații despre substanțele din compoziția HyQvia

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

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

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

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

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

- ▶ Este recomandat insistent ca de fiecare dată când utilizați HyQvia să înregistrați următoarele date în jurnalul de tratament:
 - denumirea medicamentului,
 - data administrării,
 - numărul de serie al medicamentului și
 - volumul injectat, viteza de administrare, numărul și locurile de perfuzare.

Copii și adolescenți

Terapia de substituție

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

Terapia imunomodulatoare la pacienții cu PDIC

Siguranța și eficacitatea HyQvia la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu au fost stabilite cu PDIC.

HyQvia împreună cu alte medicamente

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

Vaccinări

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

HyQvia conține sodiu

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

3. Cum să utilizați HyQvia

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

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

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

Doze

Terapia de substituție

Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pe baza greutateii dumneavoastră, a tratamentelor anterioare pe care le-ați efectuat și a răspunsului dumneavoastră la tratament. Doza inițială recomandată este cea care furnizează 400 până la 800 mg de substanță activă pe kg corp pe lună. La început vi se va administra un sfert din această doză, la interval de 1 săptămână. Această doză va fi crescută treptat către o doză mai mare, administrată la intervale de 3 sau 4 săptămâni pentru perfuziile următoare. Uneori, medicul dumneavoastră poate recomanda împărțirea dozelor mai mari și administrarea acestora în 2 locuri diferite, în același timp. Medicul poate ajusta doza și în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Terapie imunomodulatoare

Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru dumneavoastră pe baza tratamentelor anterioare pe care le-ați efectuat și a răspunsului dumneavoastră la tratament. Terapia începe de obicei la 1 până la 2 săptămâni după ultima dumneavoastră perfuzie cu imunoglobuline administrată subcutanat, la doza echivalentă calculată săptămânal. Medicul vă poate ajusta doza și frecvența în funcție de răspunsul la tratament.

În cazul în care doza zilnică maximă este depășită (> 120 g) sau dacă nu puteți tolera volumul perfuziei cu imunoglobuline, doza poate fi împărțită și administrată pe parcursul a mai multor zile, cu un interval de 48 până la 72 de ore între doze pentru o absorbție adecvată, iar administrarea de hialuronidază trebuie, de asemenea, împărțită corespunzător.

Începerea tratamentului

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

Tratamentul la domiciliu

Nu utilizați HyQvia la domiciliu până când nu primiți instrucțiuni și instruire de la medicul dumneavoastră.

Veți primi instrucțiuni pentru:

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

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

Următoarele viteze de perfuzare cu Ig 10% sunt recomandate pentru fiecare loc de perfuzare:

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

Vitezele de perfuzare de mai sus sunt pentru un singur loc de perfuzare. În cazul în care pacientul necesită 2 sau 3 locuri de perfuzare, vitezele de perfuzare pot fi ajustate în mod corespunzător (adică, dublate sau triplate pe baza vitezei maxime de perfuzare a pompei)

Dacă aveți scurgeri la nivelul locului de perfuzie

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

Modificarea dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.

Dacă utilizați mai mult din HyQvia decât trebuie


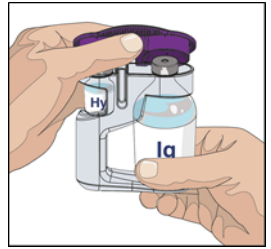
În cazul în care considerați că ați utilizat mai mult HyQvia decât ar fi trebuit, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați HyQvia

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

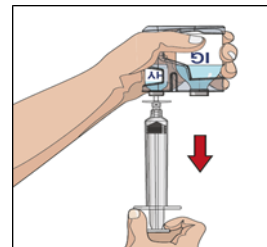
Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

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

<p>1. Scoateți HyQvia din cutie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lăsați flacoanele să ajungă la temperatura camerei. Această etapă poate dura până la 60 de minute. Nu utilizați dispozitive de încălzire, nici cuptoare cu microunde. • Nu încălziți și nu agitați flacoanele de HyQvia. • <i>Examinați fiecare flacon HyQvia înainte de utilizare:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Data de expirare: A nu se utiliza după data de expirare. • Culoare: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hialuronidaza umană recombinantă trebuie să fie limpede și incoloră. ○ Imunoglobulina umană normală 10% trebuie să fie limpede și incoloră sau galben deschis. ○ Dacă oricare dintre soluții este tulbure sau prezintă particule, nu le utilizați. • Capac: capacul protector violet se află pe unitatea cu două flacoane. Nu utilizați medicamentul dacă nu are capac. 	
<p>2. Adunați toate materialele: Strângeți <i>toate materialele</i> necesare pentru perfuzie. Acestea includ: unitatea(unitățile) cu două flacoane HyQvia, materialele pentru perfuzie (set cu ac subcutanat, recipientul cu soluție (pungă sau seringă), comprese sterile și leucoplast, tubulatura pentru pompă, dispozitivele pentru transfer, seringile, tampoanele și leucoplastul), recipientul pentru obiecte ascuțite, pompa, jurnalul de tratament și celelalte materiale necesare.</p>	
<p>3. Pregătiți o zonă curată de lucru.</p>	
<p>4. Spălarea mâinilor: Spălați-vă bine pe mâini. Așezați toate materialele adunate și deschideți-le așa cum ați fost instruit de către personalul medical.</p>	
<p>5. Deschideți unitățile cu cele două flacoane ale HyQvia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scoateți capacele protectoare violet și asigurați-vă că sunt scoase capacele albastre ale flacoanelor. În caz contrar, scoateți manual capacele albastre, pentru a ajunge la dopurile flacoanelor. • Pregătiți transferul componentei hialuronidază umană recombinantă din HyQvia ștergând fiecare dop al flacoanelor cu un tampon cu alcool, dacă este indicat, și lăsați-le să se usuce la aer (cel puțin 30 de secunde). 	

6. Pregătiți flaconul cu hialuronidază umană recombinantă (HY):

- Scoateți seringă sterilă mai mică din ambalaj și atașați-o la un trocar sau ac fără aerisire (dispozitiv).
- Retrageți pistonul, umpleți seringă mai mică cu aer în aceeași cantitate cu cea a hialuronidazei umane recombinante din flaconul(flacoanele) HY.
- Scoateți capacul acului/dispozitivului de transfer fără aerisire.
- Introduceți vârful acului/dispozitivului de transfer fără aerisire în centrul dopului flaconului și împingeți drept în jos. Introduceți aerul în flacon.
- Răsturnați flaconul, astfel încât acul/dispozitivul de transfer fără aerisire să rămână în flacon. Vârful seringii va fi îndreptat în sus.
- Retrageți întreaga cantitate de hialuronidază umană recombinantă în seringă.
- Repetați pasul 6, dacă sunt necesare mai mult flacoane de hialuronidază umană recombinantă pentru doza dumneavoastră.
- Dacă este posibil, combinați întreaga cantitate de hialuronidază umană recombinantă necesară pentru întreaga doză de IgG în aceeași seringă.
- Îndreptați în sus vârful seringii și scoateți bulele de aer, ținând vârful seringii îndreptat în sus și lovind ușor seringă cu degetul. Împingeți încet și cu grijă pistonul seringii, astfel încât să eliminați aerul restant.



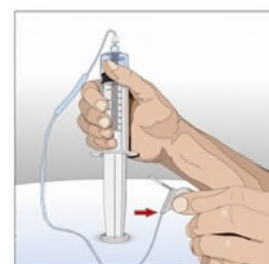
7. Pregătiți setul cu ac cu hialuronidază umană recombinantă (HY):

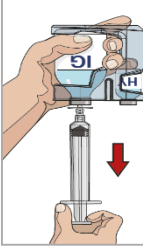
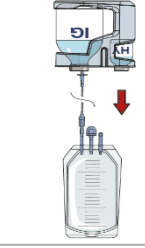
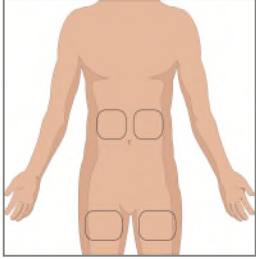


DACĂ utilizați metoda apăsării pentru administrare (HY):

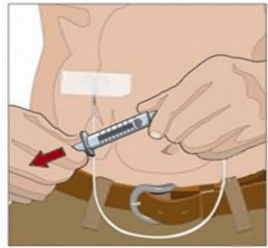
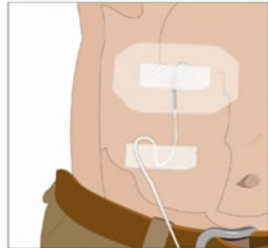
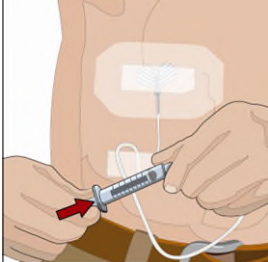


- Atașați seringă umplută cu hialuronidază umană recombinantă la setul cu ac.
- Împingeți pistonul seringii mai mici pentru a scoate aerul și umpleți setul cu ac până la aripioarele acului cu hialuronidază umană recombinantă.
 - *Notă:* Personalul medical vă poate recomanda să utilizați un conector în „Y” (pentru mai multe locuri) sau un alt sistem de set cu ac.


DACĂ utilizați metoda cu pompă pentru administrare (HY):

- Atașați seringă plină cu hialuronidază umană recombinantă (HY) la tubulatura pompei și atașați setul de ace.
- Împingeți pistonul seringii (dimensiunea poate varia în cazul unui volum mai mare) pentru a elimina aerul și umpleți tubulatura pompei și acul montat până la aripioarele acului, cu hialuronidază umană recombinantă.



<p>8. Pregătiți flaconul de imunoglobulină umană normală 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregătiți să transferați componenta imunoglobulină 10% a HyQvia ștergând fiecare dop al flacoanelor cu un alt tampon cu alcool, dacă este indicat, și lăsați-le să se usuce la aer (cel puțin 30 de secunde) • Imunoglobulina umană normală 10% din HyQvia poate fi perfuzată fie <ul style="list-style-type: none"> o prelevând din flacoane în seringă mai mare (a) sau punga pentru perfuzie (b), așa cum ați fost instruit de către personalul medical, în funcție de pompa ce va fi utilizată, sau o direct din flaconul IG. Introduceți trocarul tubulaturii pompei cu aerisire sau trocarul și acul pentru aerisire în flaconul/flacoanele cu imunoglobulină umană normală 10%. Umpleți tubulatura pompei de administrare și așezați-o deoparte, până când hialuronidaza recombinantă umană a fost administrată. • Dacă sunt necesare mai multe flacoane pentru o doză completă, penetrați celelalte flacoane după ce primul flacon a fost complet administrat. 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p>  </div> </div>
<p>9. Pregătiți pompa: Urmați instrucțiunile producătorului pentru pregătirea pompei.</p>	
<p>10. Pregătiți locul perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alegeți un loc de perfuzie la nivelul abdomenului mijlociu sau superior sau coapsei. Consultați imaginea pentru localizările posibile pentru perfuzie. <ul style="list-style-type: none"> o Selectați locuri de perfuzie din părți opuse ale corpului dacă trebuie să efectuați două perfuzii cu doze mai mari de 600 ml. o Dacă utilizați trei locuri, acestea trebuie să fie la 10 cm distanță unul de celălalt. • Evitați regiunile cu proeminente osoase, vasele de sânge vizibile, cicatricile și regiunile cu inflamație sau infecție. • Rotiți locurile de perfuzie, selectând părți opuse ale corpului pentru viitoarele perfuzii. • Dacă personalul medical v-a recomandat, curățați cu un tampon cu alcool regiunile în care veți monta perfuzia. Lăsați să se usuce (cel puțin 30 de secunde). 	 
<p>11. Introduceți acul:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detașați capacul acului. Prindeți ferm și strângeți cel puțin 2 până la 2,5 cm de piele între două degete. • Introduceți acul complet până la nivelul aripioarelor cu o mișcare rapidă, direct în piele, la un unghi de 90 de grade. Aripioarele acului trebuie să fie așezate pe piele. • Fixați acul în poziție cu bandă adezivă sterilă. • Repetați acest pas, dacă este necesar un al doilea sau al treilea loc de perfuzie. 	<p>90 de grade față de piele</p> 

<p>12. Verificați poziționarea corespunzătoare a acului înainte de a începe perfuzia, dacă sunteți instruiți astfel de către personalul medical.</p>	
<p>13. Fixați acul la piele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixați acul(acele) în poziție, aplicând peste acestea un leucoplast steril. • Pe parcursul administrării perfuziei, verificați ocazional locurile de administrare, pentru a depista eventualele scurgeri sau deplasări ale acului. 	
<p>14. Administrați mai întâi perfuzia de hialuronidază umană recombinantă: Împărțiți conținutul în mod egal între toate locurile, dacă se utilizează mai mult de un loc.</p> <p>Dacă utilizați metoda cu apăsare pentru administrarea HY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Împingeți ușor pistonul seringii mai mici care conține hialuronidază umană recombinantă la o viteză inițială de perfuzie de aproximativ 1 până la 2 ml pe minut și creșteți în funcție de toleranță. <p>Dacă utilizați metoda cu pompă pentru administrarea HY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă utilizați o pompă, pregătiți pompa astfel încât să perfuzeze hialuronidaza umană recombinantă la o viteză inițială de aproximativ 60 până la 120 ml/oră/loc, și creșteți în funcție de toleranță. 	
<p>15. Administrați imunoglobulina umană normală 10%: După perfuzarea întregului conținut al seringii mai mici (hialuronidaza umană recombinantă), scoateți seringă din conectorul setului cu ac/tubulatura pompei. Atașați tubulatura pompei la recipientul/flaconul cu Ig sau seringă mai mare cu imunoglobulină umană normală 10% la setul cu ac. Administrați imunoglobulina umană normală 10% utilizând o pompă, la viteza prescrisă de personalul medical, și începeți perfuzarea.</p>	
<p>16. Spălați tubulatura pompei după ce perfuzia este finalizată, dacă sunteți instruit de personalul medical:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă sunteți instruiți de către personalul medical, atașați o pungă de soluție de clorură de sodiu la tubulatura pompei/setul cu ac, pentru a împinge imunoglobulina umană normală 10% până la aripioarele acului. 	

<p>17. Detașați setul cu ac:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detașați setul cu ac, desfăcând pansamentul de la toate marginile. • Trageți aripioarele acului drept în sus și în afară. • Apăsăți ușor o compresă mică peste locul în care a fost introdus acului și acoperiți cu un pansament protector. • Aruncați acul(acele) în recipientul pentru obiecte ascuțite. <ul style="list-style-type: none"> o Aruncați recipientul pentru obiecte ascuțite, respectând instrucțiunile furnizate pe recipient sau contactați personalul medical. 	
<p>18. Înregistrați perfuzia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scoateți eticheta detașabilă de pe flaconul HyQvia, care are numărul lotului și data de expirare, și atașați-o în jurnalul dumneavoastră de tratament. • Scrieți data, ora, doza, locul(locurile) de administrare (pentru a fi util la schimbarea locurilor de administrare) și orice reacții apărute după fiecare perfuzie. • Aruncați resturile de medicament neutilizat din flacon și materialele de unică folosință, conform recomandărilor personalului medical. • Mergeți la vizitele de monitorizare la medic, conform instrucțiunilor. 	

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

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

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

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

Reacții la nivel local, la locul perfuziei (include toate reacțiile la locul perfuziei enumerate mai jos). Aceste reacții dispar, de obicei, în decursul a câtorva zile.

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

- dureri de cap
- senzație de rău (greață)

- dureri abdominale/sensibilitate abdominală
- înroșire a pielii (eritem)
- reacțiile la locul de perfuzare includ: durere, disconfort, sensibilitate, înroșire, tumefacție și mâncărime
- senzație de cald, febră
- slăbiciune (astenie), oboseală (fatigabilitate), lipsă de energie (letargie) și stare generală de rău (disconfort general)

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

- amețeală
- migrenă
- senzații precum amorțeală, furnicături, ace (parestezie)
- tremurături (tremor)
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- balonare abdominală (distensie)
- diaree
- vărsături
- erupțietrecătoare pe piele
- mâncărime (prurit)
- erupție trecătoare pe piele cu mâncărime (urticarie)
- dureri musculare (mialgie)
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- dureri de spate
- durere la nivelul extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor)
- durere musculo-scheletică la nivelul toracelui
- rigiditate a articulațiilor
- reacții la locul de perfuzare (cum ar fi depigmentare, contuzii, înroșire (hematom), sângerare (hemoragie), punționare a vaselor de sânge, masă tumorală (nodul), îndurație, tumefacție (edem), frisoane, senzație de arsură, erupție trecătoare pe piele)
- tumefacție genitală

Reacții adverse rare (pot apărea până la 1 din 1000 perfuzii):

- atac cerebral
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- dificultăți de respirație (dispnee)
- dureri inghinale
- urină de culoare maro (hemosiderinurie)
- transpirație excesivă (hiperhidroză)
- inflamație la locul de perfuzare
- senzație de căldură la locul de perfuzare
- senzații precum amorțeală, furnicături, înțepături și ace la locul de perfuzare (parestezie la locul de perfuzare)
- rezultat pozitiv la testul Coombs

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

- inflamarea membranelor care înconjoară creierul și coloana vertebrală (meningită aseptică)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- scurgeri la nivelul locului de perfuzie
- boală similară gripei

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează HyQvia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

A nu se agita.

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

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

După deschidere, aruncați soluțiile neutilizate din flacoane.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține HyQvia

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

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

Conținutul fiecărui flacon este descris mai jos:

1. Hialuronidază umană recombinantă

Acest flacon conține hialuronidază umană recombinantă.

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

2. Imunoglobulină umană normală 10%

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

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

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

Cum arată HyQvia și conținutul ambalajului

HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată (perfuzie administrată sub piele)

HyQvia este furnizată într-un ambalaj care conține:

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

Hialuronidaza umană recombinantă este o soluție limpede și incoloră.

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

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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