ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy HyQvia to zestaw dwóch fiolek składający się zjednej fiolki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz jednej fiolki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)*

Jeden ml zawiera:
Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg
(czystość: co najmniej 98% IgG)

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka o pojemności 200 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka o pojemności 300 ml zawiera: 30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):
$IgG_1 \geq 56,9\%$
$IgG_2 \geq 26,6\%$
$IgG_3 \geq 3,4\%$
$IgG_4 \geq 1,7\%$

Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mikrogramów/ml.

*Wytworzona z osocza od dawców ludzkich.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)

Jeden ml zawiera:
Rekombinowana hialuronidaza ludzka 160 jednostek

Każda fiolka o pojemności 1,25 ml zawiera: 200 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej
Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera: 400 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej
Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera: 800 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej
Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera: 1600 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej
Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera: 2400 jednostek rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

- Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)

rHuPH20 jest oczyszczoną glikoproteiną złożoną z 447 aminokwasów, wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

- Sód (jako chlorek i fosforan)

Całkowita zawartość sodu w rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej wynosi 4,03 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

IG 10% jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Roztwór ma pH od 4,6 do 5,1 oraz osmolalność od 240 do 300 mOsm/kg.

rHuPH20 jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Roztwór ma pH od 6,5 do 8,0 oraz osmolalność od 290 do 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) z:

- zespołami pierwotnego niedoboru odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4);
- wtórnymi niedoborami odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których potwierdzono nieskuteczną produkcję przeciwciał swoistych (ang. proven specific antibody failure, PSAF)* lub stężenie IgG w surowicy wynosi < 4 g/l.

* PSAF = niemożność uzyskania co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionkę polisacharydową i polipeptydową przeciwko pneumokokom.

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) w:

- przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po ustabilizowaniu stanu pacjenta za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIG).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności/przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej.

Produkt leczniczy należy podawać drogą podskórną (s.c.). Dawka i schematy dawkowania zależą od wskazania.

Może zajść potrzeba ustalenia indywidualnej dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej (PK) i odpowiedzi klinicznej. U pacjentów z nadwagą lub niedowagą może zaistnieć konieczność dostosowania dawki ustalanej w oparciu o masę ciała. Poniższe schematy dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych:

Dawkowanie

Leczenie substytucyjne w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)

Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami

Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała na miesiąc. Odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia stacjonarnego waha się w przedziale od 2 do 4 tygodni.

Stężenia minimalne IgG należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawki w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych IgG (>6 g/l).

Zaleca się, aby na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie. Skumulowaną dawkę miesięczną IG 10% należy podzielić na 1. tydzień, 2. tydzień, itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego HyQvia.

Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną dożylną (ang. Intravenous immunoglobulin, IVIG)

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z IVIG lub pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali IVIG w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIG. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie, wydłużenie odstępu między dawkami do 4 tygodni można osiągnąć poprzez podawanie dawek przeliczonych na te same równoważniki tygodniowe.

Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podskórną (SCIG)

Początkowa dawka produktu leczniczego powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu SCIG, ale może być dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami. Pierwszą infuzję należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.

Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności (SID)

Zalecana dawka wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg mc. co 3 do 4 tygodni.

Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych IgG w połączeniu z częstością występowania zakażeń. W razie konieczności należy dostosować dawkę w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem może być konieczne zwiększenie dawki; w przypadku niewystępowania zakażenia u pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki.

Leczenie immunomodulacyjne w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Przed rozpoczęciem leczenia należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc planową dawkę przez planowy odstęp między dawkami wyrażony w tygodniach. Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi od 3 do 4 tygodni. Zalecana dawka podskórna wynosi od 0,3 do 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc, podawana w 1 lub 2 sesjach w ciągu 1 lub 2 dni.

Podczas dostosowywania dawki należy brać pod uwagę przede wszystkim odpowiedź kliniczną pacjenta. Dawka może wymagać dostosowania w celu osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. W razie pogorszenia klinicznego dawkę można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc. Jeśli pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym, może być konieczne okresowe zmniejszanie dawki w celu określenia, czy pacjent nadal potrzebuje leczenia IG.

Zaleca się stosowanie schematu zwiększania dawki, który umożliwia stopniowe zwiększanie (ang. ramp up) dawki wraz z upływem czasu, by zapewnić tolerancję produktu leczniczego przez pacjenta, aż do osiągnięcia pełnej dawki. W pierwszej i drugiej infuzji w okresie zwiększania dawki należy stosować obliczoną dawkę produktu HyQvia i zalecane odstępy czasu między poszczególnymi dawkami. W zależności od decyzji lekarza prowadzącego u pacjentów, dobrze tolerujących pierwsze dwie infuzje, można przy podawaniu kolejnych infuzji stopniowo zwiększać dawki i odstępy czasu między dawkami, uwzględniając objętość i całkowity czas infuzji. Można rozważyć przyspieszone zwiększanie dawki, jeżeli pacjent toleruje objętość wstrzyknięć podskórnych i pierwsze dwie infuzje. Dawki nieprzekraczające 0,4 g/kg m. c. mogą być podawane bez schematu zwiększania dawki, pod warunkiem dostatecznej tolerancji przez pacjenta.

Pacjenci muszą przyjmować stabilne dawki* IVIG. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc ostatnią dawkę IVIG przez odstęp między dawkami IVIG wyrażony w tygodniach. Produkt należy podawać w tej samej dawce początkowej i z tą samą częstością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIG u danego pacjenta. Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi 4 tygodnie. W przypadku pacjentów otrzymujących dawkę IVIG z mniejszą częstością (rzadziej niż raz na 4 tygodnie) odstęp między dawkami można zmienić na 4 tygodnie przy utrzymaniu tej samej równoważnej dawki miesięcznej IgG.

Zgodnie z poniższą tabelą należy podać obliczoną dawkę jednotygodniową (pierwsza infuzja) po upływie dwóch tygodni od ostatniej infuzji IVIG. Po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki należy podać kolejną równoważną dawkę tygodniową (druga infuzja). Okres zwiększania dawki może trwać do 9 tygodni (Tabela 1), w zależności od odstępu między dawkami i tolerancji.

**(Przy zmienności odstępu między poszczególnymi infuzjami IgG u danego pacjenta wynoszącej do ±7 dni lub wielkości równoważnej dawki miesięcznej wynoszącej do ±20% dawka jest uważana za stabilną).*

Tabela 1: Zalecany schemat zwiększania dawki podawanej w infuzji przy zmianie leczenia z IVIG na HyQvia

Tydzień*	Numer infuzji	Odstęp między dawkami	Przykład dla 100 g co 4 tygodnie
1	*Brak infuzji*		
2	1. infuzja	dawka co tydzień	25 g
3	2. infuzja	dawka co tydzień	25 g
4	3. infuzja	dawka co 2 tygodnie	50 g
5	*Brak infuzji*		
6	4. infuzja	dawka co 3 tygodnie	75 g
7	*Brak infuzji*		
8	*Brak infuzji*		
9	5. infuzja	dawka co 4 tygodnie	100 g (osiągnięcie pełnej dawki)

** Pierwsza infuzja rozpoczyna się po upływie dwóch tygodni od ostatniej dawki IVIG.*

W danym dniu infuzji maksymalna objętość infuzji nie powinna przekraczać 1200 ml u pacjentów o masie ciała ≥40 kg lub 600 ml u pacjentów o masie ciała <40 kg. Jeżeli maksymalny dobowy limit dawki miałby zostać przekroczony lub pacjent nie toleruje danej objętości infuzji, dawka może zostać podana na przestrzeni kilku dni w dawkach podzielonych przy zachowaniu odstępu 48-72 godzin między dawkami, by umożliwić wchłonięcie podawanego w infuzji płynu w miejscu(-ach) infuzji. Dawka może zostać podana w maksymalnie 3 miejsca infuzji, przy maksymalnej objętości infuzji wynoszącej 600 ml na jedno miejsce (lub w zależności od tolerancji). Przy podawaniu dawki w trzech miejscach maksymalna objętość infuzji wynosi 400 ml na miejsce podania.

Dzieci i młodzież

Leczenie substytucyjne

Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych. Dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Leczenie immunomodulacyjne

Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych. Dawkowanie jest zależne od obliczonej równoważnej dawki tygodniowej

i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do podania podskórnego. Nie podawać dożylnie.

Każda fiolka IG 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rHuPH20 (patrz punkt 6.5). Niezależnie od tego, czy pacjentowi podano całą zawartość fiolki IG 10% czy też jej część, należy podać całą zawartość fiolki z rHuPH20.

Oba składniki produktu leczniczego należy podawać po kolei z użyciem tej samej igły do wstrzyknięć podskórnych, rozpoczynając od podania rHuPH20, a następnie podając IG 10%.

Przykład: pacjentowi przepisano 110 gramów (g) produktu HyQvia. Będzie to wymagało użycia 3 fiolek po 30 g i jednej fiolki 20 g, by uzyskać łączną dawkę 110 g/1100 ml składnika IG 10% produktu HyQvia. Objętość rHuPH20 wyniesie: (3 x 15 ml + 1 x 10 ml) = 55 ml. Jeżeli dawka jest większa niż 120 g, produkt HyQvia może zostać podany w ciągu kilku dni w dawkach podzielonych przy zachowaniu odstępu 48 do 72 godzin między dawkami, by umożliwić wchłonięcie podawanego w infuzji płynu w miejscu(-ach) infuzji.

Podczas lub po zakończeniu podskórnego podawania immunoglobulin, w tym produktu HyQvia, może wystąpić wyciek z miejsca infuzji. Należy rozważyć użycie dłuższych igieł (12 mm lub 14 mm) i (lub) wykorzystanie więcej niż jednego miejsca infuzji. Każdej zmiany rozmiaru igły należy dokonać pod nadzorem lekarza.

Leczenie domowe

W przypadku stosowania infuzji podskórnej produktu leczniczego HyQvia w ramach leczenia domowego leczenie powinien rozpoczynać i monitorować lekarz mający doświadczenie w instruowaniu pacjentów na temat leczenia w warunkach domowych. Pacjenta lub opiekuna trzeba poinstruować w zakresie technik prowadzenia infuzji, stosowania pompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej, prowadzenia dziennika leczenia, rozpoznawania możliwych ciężkich działań niepożądanych oraz środków, jakie należy zastosować w przypadku ich wystąpienia.

Produkt HyQvia można podać w pełnej dawce terapeutycznej w maksymalnie trzy miejsca infuzji co maksymalnie cztery tygodnie. Należy dostosować częstotliwość i liczbę miejsc infuzji, uwzględniając objętość, całkowity czas infuzji i tolerancję, aby pacjent za każdym razem otrzymywał równoważną dawkę tygodniową. W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta należy podać pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie kontynuować schemat dawkowania, jeśli to konieczne.

Infuzja przy użyciu urządzenia

Infuzję składnika IG 10% należy wykonywać przy użyciu pompy. rHuPH20 można podawać ręcznie lub przy użyciu pompy. Aby umożliwić pacjentom podawanie infuzji z szybkością przepływu 300 ml/godz./miejsce infuzji, może być wymagana igła o rozmiarze 24G. Jeżeli jednak dopuszczalne są mniejsze prędkości przepływu, można użyć igieł o mniejszych średnicach. Do pobrania zawartości z fiolki z rHuPH20 o pojemności 1,25 ml należy użyć igły w rozmiarze 18–22 G, aby zapobiec wepchnięciu lub uszkodzeniu korka; w przypadku wszystkich innych wielkości fiolek do pobrania zawartości fiolki można użyć igły lub urządzenia bezigłowego.

Miejsce infuzji

Sugerowanymi miejscami infuzji produktu leczniczego są środkowa i górna część brzucha i uda. W przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji powinny się one znajdować po przeciwnych stronach ciała. W przypadku stosowania trzech miejsc infuzji powinny one znajdować się w odległości co najmniej 10 cm od siebie. Należy unikać wypukłości kostnych lub obszarów z bliznami. Produktu nie

należy wstrzykiwać w obszarze zakażenia lub ostrego stanu zapalnego ani też w sąsiedztwie takiego obszaru ze względu na ryzyko rozprzestrzenienia się miejscowego zakażenia. Należy unikać odległości co najmniej 5 cm od pępka.

Szybkość infuzji

Zaleca się, aby składnik zawierający rHuPH20 podawać ze stałą szybkością i nie zwiększać szybkości podawania IG 10% powyżej zalecanych wartości, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię produktem leczniczym HyQvia.

W pierwszej kolejności podaje się pełną dawkę roztworu rHuPH20 z szybkością od 1 do 2 ml/minutę (lub 60 ml/godz. do 120 ml/godz.) na miejsce infuzji lub w zależności od tolerancji. W ciągu 10 minut od zakończenia infuzji rHuPH20 należy rozpocząć infuzję pełnej dawki IG 10% na miejsce infuzji za pomocą tego samego zestawu igieł do podań podskórnych.

Zaleca się stosowanie następujących szybkości infuzji IG 10% na miejsce infuzji:

Tabela 2: Zalecane szybkości infuzji IG 10% na miejsce infuzji

	Pacjenci < 40 kg		**Pacjenci ≥ 40 kg**	
Odstęp/minuty	Pierwsze 2 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Pierwsze 2 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)
10 minut	5	10	10	10
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Pozostała część infuzji	80	160	240	300

Jeśli pacjent będzie tolerował początkowe infuzje w pełnej dawce i przy maksymalnej szybkości podawania, można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości przy kolejnych infuzjach według uznania lekarza i pacjenta.

Instrukcja dotycząca sposobu postępowania z produktem leczniczym i przygotowania go przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego HyQvia nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Nadwrażliwość na substancję czynną (IgG) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, w szczególności w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciw IgA.

Stwierdzona układowa nadwrażliwość na hialuronidazę lub rHuPH20.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przypadkowe podanie produktu leczniczego HyQvia do naczynia krwionośnego może spowodować wystąpienie wstrząsu u pacjenta.

Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. W trakcie wykonywania infuzji pacjentów należy dokładnie monitorować, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię.

Pewne działania niepożądane mogą występować ze zwiększoną częstością u pacjentów przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu zawierającego immunoglobulinę ludzką normalną bądź jeśli nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji.

Potencjalnym powikłaniom można zwykle zapobiec poprzez:
- początkowo powolną infuzję produktu (patrz punkt 4.2);
- upewnienie się, że przez cały czas trwania infuzji pacjenci są dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów. Szczególnie dotyczy to pacjentów nieleczonych wcześniej immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas inny produkt immunoglobulinowy oraz tych, u których nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji. Powinni oni być monitorowani w trakcie pierwszej infuzji oraz przez pierwszą godzinę po jej zakończeniu w celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych.

Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez okres co najmniej 20 minut po zakończeniu infuzji.

W przypadku prowadzenia leczenia w warunkach domowych pacjent będzie miał wsparcie innej odpowiedzialnej osoby, która pomoże wprowadzić leczenie ewentualnych działań niepożądanych lub wezwie pomoc w przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego. Pacjenci samodzielnie przyjmujący produkt leczniczy w warunkach domowych i (lub) ich opiekunowie powinni również zostać przeszkoleni pod kątem wykrywania wczesnych objawów reakcji nadwrażliwości.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania leku lub przerwać wlew. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych. W przypadku wstrząsu należy natychmiast przerwać infuzję i zastosować u pacjenta leczenie przeciwwstrząsowe.

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono występowania przewlekłych zmian skórnych. Pacjentom należy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszelkich przewlekłych stanów zapalnych, guzków i stanów zapalnych występujących w miejscu infuzji i utrzymujących się dłużej niż przez kilka dni.

Nadwrażliwość na IG 10%

Przypadki prawdziwych reakcji nadwrażliwości są rzadkie. Mogą one wyjątkowo wystąpić u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw IgA, u których należy podczas leczenia zachować szczególną ostrożność. Pacjenci z przeciwciałami przeciw IgA, u których leczenie SCIG jest jedyną opcją terapeutyczną, powinni być leczeni produktem HyQvia tylko w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywoływać spadek ciśnienia tętniczego krwi z reakcją anafilaktyczną nawet u pacjentów tolerujących wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

- W przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek reakcji alergicznych produkt leczniczy powinien być podawany tylko pod warunkiem dostępności leczenia wspomagającego na wypadek wystąpienia reakcji zagrażających życiu.

- Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach anafilaksji i (lub) nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech i niedociśnienie tętnicze).
- W zależności od stopnia ciężkości reakcji oraz obowiązującej praktyki medycznej tego typu reakcjom można zapobiegać, stosując premedykację.
- Stwierdzona reakcja anafilaktyczna lub ciężka nadwrażliwość na immunoglobulinę ludzką powinna zostać odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta.

Nadwrażliwość na rHuPH20

Wszelkie podejrzenia wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych po podaniu rHuPH20 wymagają natychmiastowego przerwania infuzji i zastosowania w razie potrzeby standardowego leczenia.

Immunogenność rHuPH20

U pacjentów otrzymujących produkt HyQvia w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki wytwarzania przeciwciał niemających działania neutralizującego oraz neutralizujących przeciw rHuPH20. Istnieje możliwość reakcji krzyżowej takich przeciwciał z endogenną hialuronidazą, której ekspresję stwierdza się w jądrach, najądrzach i nasieniu dorosłych mężczyzn. Nie wiadomo, czy te przeciwciała mają jakiekolwiek znaczenie kliniczne u ludzi (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiązało się występowaniem tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Przed podaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy zachować ostrożność u pacjentów z występującymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (takich jak pacjenci w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem, cukrzycą oraz chorobą naczyniową lub epizodami zakrzepowymi w wywiadzie, z nabytą lub dziedziczną trombofilią, po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią, ze schorzeniami zwiększającymi lepkość krwi). Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakrzepicy i ocenić lepkość krwi u pacjentów, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej lepkości krwi. Zakrzepica może wystąpić również w przypadku, gdy nie występują znane czynniki ryzyka.

Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne oraz ból w klatce piersiowej i zalecić zgłoszenie się do lekarza natychmiast po pojawieniu się objawów.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobulinowe zawierają przeciwciała wobec grup krwi (np. A, B, D) mogące zachowywać się jak hemolizyny. Przeciwciała te wiążą się z epitopami krwinek czerwonych, co można wykryć na podstawie dodatniego wyniku w bezpośrednim teście antyglobulinowym (DAT, [test Coombsa]), i rzadko mogą powodować hemolizę. Pacjenci przyjmujący produkty immunoglobulinowe powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z leczeniem IVIG oraz SCIG zgłaszano przypadki zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS); do wystąpienia objawów z reguły dochodziło w okresie od kilku godzin do 2 dni po dożylnym podaniu immunoglobuliny. Należy poinformować pacjentów o pierwszych objawach, do których należą silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. Przerwanie leczenia immunoglobuliną może spowodować w ciągu kilku dni remisję zespołu AMS bez dalszych następstw. W badaniach

płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdzano pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm^3, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w związku z zastosowaniem IVIG w wysokich dawkach (2 g/kg). Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

Wpływ na badania serologiczne

Przejściowe zwiększenie stężeń różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjenta po infuzji immunoglobulin może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom powierzchniowym erytrocytów (np. A, B, D) może mieć wpływ na wyniki niektórych badań serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Podawanie produktu leczniczego może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tygodnie po wlewie produktu.

Czynniki zakaźne

Immunoglobulina ludzka normalna oraz ludzka albumina surowicy (stabilizator rHuPH20) są wytwarzane z ludzkiego osocza. Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego należą: dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobrań i puli osocza na swoiste markery zakażenia, skuteczne metody dezaktywacji/usuwania wirusów w trakcie procesu wytwarzania. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych przygotowanych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również nieznanych lub nowo ujawnionych wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), a także bezotoczkowych wirusów zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19.

Istnieją przekonujące dowody kliniczne na nieprzenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 z immunoglobulinami. Uważa się także, że zawartość przeciwciał odgrywa istotną rolę w zapewnieniu ochrony przed wirusami.

Zawartość sodu

Składnik IG 10% uznaje się za wolny od sodu. rHuPH20 zawiera następujące ilości sodu (mg) na fiolkę:

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

Odpowiada to od 0,25 do 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirusy odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej, przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Przed podaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami powinien upłynąć okres 3 miesięcy od podania niniejszego produktu leczniczego. W przypadku szczepionki przeciwko odrze wspomniane zmniejszenie skuteczności jej działania może utrzymywać się do 1 roku.
W związku z tym należy sprawdzać poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno dorosłych jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono do tej pory badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w czasie ciąży; dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Dziewięć kobiet leczonych kiedykolwiek produktem HyQvia zostało włączonych do prospektywnego, niekontrolowanego, wieloośrodkowego Rejestru Ciąż, po dopuszczeniu produktu do obrotu (badanie 161301). Spośród 8 ciąż o znanym przebiegu, było 8 żywych urodzeń z prawidłową punktacją w skali APGAR. Nie odnotowano żadnych powikłań porodowych. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z tym produktem leczniczym. U czterech (4) matek przeprowadzono badania na obecność przeciwciał wiążących lub neutralizujących anty-rHuPH20 i nie wykryto żadnych przeciwciał.

Wykazano, że produkty immunoglobulinowe przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka.

Prowadzono badania na myszach i królikach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję i rozwój z użyciem rHuPH20. Z przeciwciałami anty-rHuPH20 nie powiązano żadnych reakcji niepożądanych. W tych badaniach matczyne przeciwciała przeciwko rHuPH20 były przekazywane potomstwu w łonie matki. Wpływ przeciwciał przeciwko rHuPH20 będącej składnikiem tego produktu leczniczego na zarodki ludzkie lub rozwój płodu nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami wnikającymi przez śluzówkę. Jedno niemowlę objęte Rejestrem Ciąż (badanie 161301) było karmione piersią. Wszystkie działania niepożądane zostały zgłoszone jako niezwiązane z wcześniejszym lub obecnym leczeniem produktem leczniczym HyQvia.

Płodność

Obecnie nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące wpływu tego produktu leczniczego na płodność.

Doświadczenie kliniczne z immunoglobulinami wskazuje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu IG 10% na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu rHuPH20 na reprodukcję przy dawkach stosowanych do wspomagania podawania IG 10% (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być obniżona w przypadku niektórych działań niepożądanych związanych z tym produktem leczniczym, np. zawrotów głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia były działaniami miejscowymi. Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie, nudności i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny do umiarkowanego.

IG 10%

Mogą sporadycznie występować działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból w odcinku lędźwiowo-krzyżowym.

W rzadkich przypadkach immunoglobuliny ludzkie normalne mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu.

Miejscowe reakcje w miejscu infuzji: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe rozgrzanie, swędzenie, zasinienie i wysypka mogą występować często.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, przemijających reakcji hemolitycznych, podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy i (lub) ostrej niewydolności nerek, patrz punkt 4.4.

Rzadko po produktach IVIG oraz SCIG obserwowano reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny oraz zakrzepica żył głębokich.

rHuPH20

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu do obrotu rHuPH20 w podobnych postaciach podawanych podskórnie w celu ułatwienia rozprowadzenia i wchłaniania podawanych podskórnie płynów lub produktów leczniczych były łagodne reakcje w miejscu infuzji, takie jak rumień i ból. Reakcją zgłaszaną najczęściej w związku z podskórnym podawaniem dużych objętości płynów był obrzęk.

Przeciwciała przeciw rHuPH20

U 13 spośród 83 osób biorących udział w podstawowym badaniu dotyczącym pierwotnego niedoboru odporności (PID) w co najmniej jednym oznaczeniu w trakcie badania wykryto przeciwciała zdolne do wiązania rHuPH20. Przeciwciała nie miały zdolności neutralizacji rHuPH20. Nie wykazano żadnych czasowych zależności między reakcjami niepożądanymi a obecnością przeciwciał

anty-rHuPH20. Nie stwierdzono zwiększenia częstości lub ciężkości reakcji niepożądanych u pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciw rHuPH20.

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, które obejmowały 196 pacjento-lat obserwacji, co najmniej jeden przypadek wykrycia przeciwciał wiążących anty-rHuPH20 stwierdzono łącznie u 16 ze 132 pacjentów, którzy otrzymali rHuPH20. U jednego pacjenta stwierdzono przejściową obecność przeciwciał neutralizujących w jednym oznaczeniu w 3-letnim okresie obserwacji. Nie odnotowano żadnych problemów dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa w związku z wystąpieniem przeciwciał neutralizujących.

Informacje na temat bezpieczeństwa w kontekście ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych przedstawiono w punkcie 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego HyQvia oceniano w 4 badaniach klinicznych (160602, 160603, 160902 i 161101) z udziałem 124 unikalnych pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy otrzymali 3202 infuzje, oraz w 2 badaniach klinicznych (161403 i 161505) z udziałem 100 unikalnych pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, którzy otrzymali 3188 infuzji.

Przedstawiona niżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (SOC) oraz preferowany poziom terminu).

Częstości występowania na infuzję określono z użyciem następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions, ADR) są wybierane na podstawie oceny dokonanej przez sponsora. W tabeli przedstawiono wszystkie przypadki wystąpienia ADR (podczas podawania lub po podaniu pierwszej dawki), niezależnie od oceny związku przyczynowego przez badacza. Do celów analizy niektóre preferowane terminy zostały połączone.

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych (ADR) na wlew zaobserwowana u pacjentów leczonych produktem HyQvia w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość zgłaszania na pacjenta lub na infuzję.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość na pacjenta**	**Częstość na infuzję**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
	Migrena	Często	Niezbyt często
	Drżenia	Często	Niezbyt często
	Parestezje	Często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość na pacjenta**	**Częstość na infuzję**
	Incydent naczyniowo-mózgowy i udar niedokrwienny	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Tachykardia i tachykardia zatokowa	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Podwyższone ciśnienie krwi i nadciśnienie tętnicze	Bardzo często	Niezbyt często
	Niedociśnienie tętnicze	Często	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	Często
	Ból brzucha (w nadbrzuszu, podbrzuszu i tkliwość uciskowa)	Bardzo często	Często
	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
	Rozdęcie brzucha	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często	Często
	Świąd	Często	Niezbyt często
	Wysypka, Wysypka rumieniowa, plamista, plamisto-grudkowa i grudkowa)	Często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często	Niezbyt często
	Ból stawów	Bardzo często	Niezbyt często
	Dyskomfort i ból w kończynach	Często	Niezbyt często
	Bóle pleców	Często	Niezbyt często
	Sztywność stawów	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często	Niezbyt często
	Ból w pachwinie	Często	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Hemosyderynuria	Często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	• Reakcje miejscowe	Bardzo często	Bardzo często
	- Dyskomfort w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia i tkliwość	Bardzo często	Często
	- Rumień w miejscu infuzji i rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Często
	- Obrzęk w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu infuzji, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia i obrzmienie (miejscowe)	Bardzo często	Często
	- Świąd w miejscu infuzji, świąd w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wkłucia i świąd sromu i pochwy	Bardzo często	Często
	- Reakcja w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	- Zasinienie w miejscu infuzji, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w	Często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość na pacjenta	Częstość na infuzję
	miejscu infuzji, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu infuzji i zasinienie w miejscu wkłucia naczyniowego		
	- Reakcja w miejscu infuzji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i reakcja w miejscu wkłucia	Często	Niezbyt często
	- Guz w miejscu infuzji, guz w miejscu wstrzyknięcia i guzek w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	- Przebarwienie w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	- Wysypka w miejscu infuzji i wysypka w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	- Stwardnienie w miejscu infuzji i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	- Uczucie ciepła w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	- Parestezje w miejscu infuzji i parestezje w miejscu wstrzyknięcia	Często	Rzadko
	- Stan zapalny w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	- Uczucie ciepła i gorączka	Bardzo często	Często
	- Wyciek w miejscu infuzji	Nieznana	Nieznana
	- Objawy grypopodobne	Nieznana	Nieznana
	Astenia, zmęczenie, letarg i złe samopoczucie	Bardzo często	Często
	Dreszcze	Często	Niezbyt często
	Obrzęki, obrzęki obwodowe i obrzmienie (ogólnoustrojowe)	Często	Niezbyt często
	Miejscowy obrzęk, obrzmienie obwodowe i obrzęk skóry	Często	Niezbyt często
	Obrzęki grawitacyjne, obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny i obrzęk sromu i pochwy	Często	Niezbyt często
	Uczucie pieczenia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadmierna potliwość	Często	Rzadko
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa i dodatni wynik testu Coombsa	Często	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęstsze miejscowe reakcje obserwowane w podstawowych badaniach klinicznych obejmują ból w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji. Większość reakcji miejscowych miała łagodne nasilenie i samoograniczający charakter. W badaniach dotyczących pierwotnych niedoborów odporności odnotowano dwa przypadki ciężkich miejscowych działań niepożądanych (ból w miejscu infuzji i obrzmienie w miejscu infuzji), a w badaniach dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej wystąpiły 4 przypadki o ciężkim nasileniu (wynaczynienie w miejscu infuzji, stan zapalny w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji i reakcja w miejscu infuzji). W badaniach dotyczących pierwotnych niedoborów odporności stwierdzono dwa przypadki przemijającego obrzęku narządów płciowych, w tym jeden uznany za ciężki, będące wynikiem dyfuzji produktu leczniczego z miejsca infuzji zlokalizowanego na brzuchu. W badaniach dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej wystąpił jeden przypadek obrzęku narządów

płciowych o łagodnym nasileniu (obrzmienie penisa). Nie zaobserwowano zmian skórnych, które nie ustąpiły w trakcie badania klinicznego.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności (PID)

W podstawowym badaniu klinicznym 160603 u 2 z 24 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży całkowity poziom przeciwciał anty-rHuPH20 był równy lub wyższy niż 1:160. U żadnego nie wykryto przeciwciał neutralizujących.

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu fazy IV prowadzonym w Europie oceniano 42 uczestników z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat), którzy byli wcześniej leczeni immunoglobulinami (badanie 161504). Nie zidentyfikowano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U żadnego uczestnika nie stwierdzono obecności przeciwciał wiążących anty-rHuPH20 (miano ≥160). Stwierdzono, że produkt leczniczy HyQvia był bezpieczny i tolerowany przez dzieci i młodzież (w wieku od 2 do <18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności.

Wyniki badań klinicznych wskazywały, że profil bezpieczeństwa, obejmujący charakter, częstość występowania, ciężkość oraz odwracalność reakcji niepożądanych, jest podobny u dorosłych i u dzieci.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających produkt HyQvia u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane skutki przedawkowania produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (immunoglobulina ludzka normalna): surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, kod ATC: J06BA01

Mechanizm działania

Składnik IG 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. rHuPH20 ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IG 10%.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza ludzkiego pochodzącego z co najmniej 1000 donacji. Rozkład podklas IgG jest ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki immunoglobuliny ludzkiej normalnej mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia IgG do prawidłowego zakresu. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, ale obejmuje działanie immunomodulacyjne.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest rozpuszczalną, rekombinowaną postacią hialuronidazy ludzkiej, która zwiększa przepuszczalność tkanki podskórnej poprzez okresową depolimeryzację hialuronianu. Hialuronian jest polisacharydem występującym w macierzy międzykomórkowej w tkance łącznej. Hialuronian jest depolimeryzowany przez naturalnie występujący enzym hialuronidazę. W przeciwieństwie do stabilnych strukturalnie składników macierzy śródmiąższowej hialuronian ma bardzo szybki obrót, a jego okres półtrwania wynosi około 0,5 doby. rHuPH20 zawarta w produkcie HyQvia działa miejscowo. Działanie hialuronidazy jest odwracalne i przepuszczalność tkanki podskórnej wraca do normy w ciągu 24 do 48 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pierwotne niedobory odporności

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego HyQvia oceniono w badaniu klinicznym III fazy (160603) z udziałem 83 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności. Pacjentom podawano produkt leczniczy w odstępach 3- lub 4-tygodniowych przez okres 12 miesięcy (po krótkim okresie stopniowego zwiększania szybkości). Dawka produktu leczniczego była wyznaczana na podstawie wcześniejszego leczenia z użyciem IG 10% w podaniu dożylnym (od 320 do 1000 mg/kg masy ciała/4 tygodnie) i była indywidualnie dostosowywana w celu zapewnienia odpowiednich poziomów IgG przez cały czas trwania badania.

Wyniki badania wykazały roczny wskaźnik zweryfikowanych ostrych ciężkich zakażeń bakteryjnych w trakcie podawania produktu leczniczego HyQvia na poziomie 0,025 (górna granica jednostronnego 99-procentowego przedziału ufności: 0,046). Ogólny odsetek zakażeń w trakcie podawania produktu leczniczego HyQvia był niższy niż w trzymiesięcznym okresie dożylnego podawania IG 10%: estymacja punktowa odsetka wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wyniosła 2,97 (95% CI: 2,51–3,47) dla produktu leczniczego HyQvia i 4,51 (95% CI: 3,50–5,69) dla dożylnych infuzji IG 10%.

Niemal wszyscy uczestnicy byli w stanie utrzymać taki sam odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego HyQvia jak przy podaniu dożylnym. Siedemdziesięcioro ośmioro (78) spośród 83 (94%) pacjentów osiągnęło ten sam schemat dawkowania raz na 3 lub 4 tygodnie, zaś w jednym przypadku doszło do skrócenia częstości podawania z 4 do 3 tygodni, w jednym — z 4 do 2 tygodni i jednym — z 3 do 2 tygodni (2 pacjentów wycofało się z badania w okresie stopniowego zwiększania szybkości infuzji).

Mediana liczby miejsc infuzji produktu leczniczego HyQvia w miesiącu wyniosła 1,09, co było wartością nieznacznie niższą niż mediana miejsc dożylnych infuzji IG 10% w omawianym badaniu (1,34) i znacznie niższą niż mediana liczby miejsc infuzji w badaniu dotyczącym podskórnego podawania IG 10% (21,43).

Sześćdziesięciu sześciu (66) pacjentów, którzy ukończyli podstawowe badanie fazy III, wzięło udział w badaniu rozszerzonym (160902) w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji

i skuteczności produktu leczniczego HyQvia w pierwotnym niedoborze odporności. Ogólna łączna ekspozycja pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w obu badaniach wynosiła 187,69 pacjentolat; najdłuższa ekspozycja dorosłych wynosiła 3,8 roku, a dzieci - 3,3 roku.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Badanie 161403 (ADVANCE-1):

W wieloośrodkowym badaniu fazy III z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, 132 dorosłych uczestników z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną zostało poddanych ocenie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu HyQvia w terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom, która umożliwia samodzielną infuzję łącznej dawki terapeutycznej co 2 - 4 tygodnie. Do badania włączono uczestników w wieku ≥18 lat (mężczyzn i kobiety) w momencie badań przesiewowych z udokumentowanym rozpoznaniem definitywnej lub prawdopodobnej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej zgodnie z kryteriami Europejskiej Federacji Stowarzyszeń Neurologicznych (ang. European Federation of Neurological Societies, EFNS)/ Towarzystwa Nerwów Obwodowych (ang. Peripheral Nerve Society, PNS) z 2010 roku. Wszyscy uczestnicy spełniający kryteria kwalifikacyjne odpowiedzieli w przeszłości na leczenie IgG (częściowe lub całkowite ustąpienie objawów i deficytów neurologicznych) i przyjmowali leczenie IVIG w stabilnej dawce, która mieściła się w zakresie odpowiadającym łącznej miesięcznej dawce wynoszącej od 0,4 do 2,4 g/kg masy ciała, podawanej dożylnie przez co najmniej 12 tygodni przed badaniami przesiewowymi. Głównym punktem końcowym był odsetek uczestników, u których wystąpił nawrót choroby, definiowany jako wzrost o ≥1 punkt w stosunku do wyniku wyjściowego przed leczeniem podskórnym w 2 kolejnych ocenach niepełnosprawności według dostosowanej skali oceny przyczyny i leczenia w neuropatii zapalnej (ang. inflammatory neuropathy cause and treatment, INCAT) przeprowadzonych w odstępie krótszym niż siedem dni. Analiza głównego punktu końcowego przy pomocy odpowiednich strategii *post-hoc* stosowanych do zdarzeń współistniejących i brakujących wartości wyników przy użyciu wielokrotnej imputacji wykazała wskaźnik nawrotów wynoszący 15,5% (95% CI: 8,36, 26,84) w grupie otrzymującej produkt HyQvia i 31,7% (95% CI: 21,96, 43,39) w grupie placebo. Wynosząca -16,2 (95% CI: -29.92, -1.27), różnica w wynikach leczenia wskazywała, że produkt HyQvia był skuteczniejszy niż placebo.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności

W podstawowych badaniach klinicznych działanie produktu leczniczego HyQvia oceniano u 24 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, w tym u 13 pacjentów w wieku od 4 do <12 lat i 11 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat, leczonych przez okres do 3,3 roku z ogólną oceną bezpieczeństwa równoważną 48,66 pacjentolat (jak opisano w punkcie Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania). Nie zaobserwowano znaczących różnic w działaniach farmakodynamicznych czy skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego HyQvia pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi. Patrz punkty 4.2 i 4.8.

Produkt leczniczy oceniano u 42 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) w niekontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy IV z udziałem pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, którzy byli wcześniej leczeni immunoglobulinami. Nie zidentyfikowano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z zespołami pierwotnego niedoboru odporności.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego HyQvia w leczeniu substytucyjnym pierwotnych niedoborów odporności w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Produkt leczniczy HyQvia nie był oceniany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym produktu leczniczego HyQvia pacjentom z pierwotnymi niedoborami odporności szczytowe stężenia IgG w surowicy osiągane są po upływie około 3 do 5 dni.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Pierwotne niedobory odporności

Parametry farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego HyQvia oceniono w badaniach klinicznych (160601, 160602 i 160603) z udziałem pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wieku 12 lat i starszych. Dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących pierwotnych niedoborów odporności wykazują, że minimalne stężenia IgG w surowicy można utrzymać, podając produkt zgodnie ze schematem dawkowania od 320 do 1000 mg/kg masy ciała/4 tygodnie w odstępach 3- lub 4-tygodniowych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry farmakokinetyczne produktu w porównaniu z danymi dotyczącymi dożylnego podawania IG 10% uzyskanymi w tym samym badaniu.

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego HyQvia w porównaniu z dożylnym podawaniem IG 10%

Parametr	**HyQvia Mediana (95% Cl) N = 60**	**Dożylna IG 10% Mediana (95% Cl) N = 68**
C_{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C_{min} [g/l]	10,4 (9,4 do 11,2)	10,1 (9,5 do 10,9)
AUC na tydzień [g*dni/l]	90,52 (83,8 do 98,4)	93,9 (89,1 do 102,1)
T_{max} [dni]	5,0 (3,3 do 5,1)	0,1 (0,1 do 0,1)
Klirens lub klirens pozorny [ml/kg/dzień]	1,6 (1,4 do 1,79)	1,4 (1,2 do 1,4)
Końcowy okres półtrwania [dni]	45,3 (41,0 do 60,2)	35,7 (32,4 do 40,4)

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

W badaniu klinicznym (161403) z udziałem pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w wieku co najmniej 18 lat i starszych nie oceniano kompletnego profilu farmakokinetycznego produktu HyQvia. Tylko minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy oceniano w całym okresie badania. W ujęciu ogólnym w okresach leczenia produktem HyQvia minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy pozostawały stabilne. U uczestników, u których nastąpił nawrót i zmieniono leczenie na IVIG (n=6), średnie minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy również wydawały się stabilne w całych okresach leczenia z zastosowaniem produktu HyQvia lub IVIG.

Mediana minimalnych stężeń IgG w surowicy w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej była o około 40% wyższa niż w pierwotnych niedoborach odporności.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego HyQvia nie zaobserwowano różnic w minimalnych stężeniach IgG w osoczu między pacjentami dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Produkt leczniczy HyQvia nie był oceniany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w wieku od 0 do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami ludzkiego organizmu.

Bezpieczeństwo stosowania IG 10% wykazano w kilku badaniach nieklinicznych. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka. Badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród u zwierząt są niewykonalne ze względu na indukcję powstawania przeciwciał przeciw białkom heterologicznym oraz ich działanie zakłócające.

Nie przeprowadzono długookresowych badań na zwierzętach mających na celu ocenę działania rakotwórczego lub mutagennego rHuPH20. Nie zaobserwowano działań niepożądanych na płodność u myszy, królików ani makaków jawajskich, którym podano przeciwciała wiążące rHuPH20 i hialuronidazę swoistą dla gatunku. Zgłaszano występowanie odwracalnej niepłodności u samców i samic świnki morskiej immunizowanych w celu wytwarzania przeciwciał przeciw hialuronidazie. Przeciwciała przeciw hialuronidazie po immunizacji nie miały jednak wpływu na rozród u myszy, królików, owiec ani makaków jawajskich. Wpływ przeciwciał wiążących rHuPH20 na płodność u ludzi nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IG 10%)

Glicyna
Woda do wstrzykiwań

Fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20)

Sodu chlorek
Sodu fosforan dwuzasadowy
Albumina ludzka
Sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)
Wapnia chlorek
Sodu wodorotlenek (do wyrównania pH)
Kwas solny (do wyrównania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony ich przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IG 10%)

25, 50, 100, 200 lub 300 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy bromobutylowej.

Fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20)

1,25; 2,5; 5; 10 lub 15 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej.

Wielkość opakowań:
Jedna fiolka IG 10% i jedna fiolka rHuPH20 w zestawie dwóch fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt leczniczy należy ogrzać do temperatury pokojowej. Nie należy używać urządzeń grzewczych, w tym kuchenek mikrofalowych.

IG 10% jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.
rHuPH20 jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Ten produkt leczniczy składa się z 2 fiolek. Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo obie fiolki pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie wolno stosować roztworów mętnych ani zawierających osad.

Nie wstrząsać.

Nie mieszać składników produktu leczniczego HyQvia przed podaniem.

Do pobierania rHuPH20 z fiolek nie należy używać urządzeń z odpowietrznikami.

Przygotowując i podając produkt leczniczy HyQvia, należy stosować techniki aseptyczne. Jeśli do uzyskania wymaganej dawki infuzji trzeba użyć więcej niż jednej fiolki produktu leczniczego IG 10% lub więcej niż jednej fiolki rHuPH20, IG 10% i (lub) rHuPH20 należy przed podaniem oddzielnie przygotować w odpowiednich pojemnikach na roztwory. Częściowo zużyte fiolki należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A–1221 Vienna, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2013 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu