

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 z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) i jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)*

Jeden ml zawiera:

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

Każda fiołka o pojemności 25 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiołka o pojemności 50 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiołka o pojemności 100 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiołka o pojemności 200 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiołka o pojemności 300 ml zawiera: 30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

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

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

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

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

Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mikrogramów/ml.

*Wytworzona z osocza od dawców ludzkich.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

- Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)

Rekombinowana hialuronidaza ludzka 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 (infuzja).

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

Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Roztwór ma pH 6,5–8,0 oraz osmolalność 290–350 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 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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.
Produkt leczniczy należy podawać podskórnie.

W leczeniu substytucyjnym może zająć potrzeba ustalenia indywidualnej dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. U pacjentów z nadwagą lub niedowagą może zaistnieć konieczność dostosowania dawki ustalonej w oparciu o masę ciała.

Poniższe schematy dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych:

Leczenie substytucyjne w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)

Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami

Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi 0,4–0,8 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 należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawkowania w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych (> 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 podawaną dożylnie

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z immunoglobuliny podawanej dożylnie lub pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali immunoglobulinę dożylnie w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą

samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu immunoglobuliną dożylną. 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 podawaną podskórnie

W przypadku pacjentów aktualnie leczonych immunoglobuliną podawaną podskórnie początkowa dawka produktu leczniczego HyQvia powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu podskórnym, ale może być dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami. Pierwszą infuzję produktu leczniczego HyQvia należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.

Wtórne niedobory odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2–0,4 g/kg mc. co trzy, do czterech 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.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) nie różni się od dawkowania dla dorosłych, ponieważ w każdym wskazaniu jest zależne od masy ciała i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej w wyżej wymienionym schorzeniu. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

- Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do podania podskórnego. Nie podawać dożylnie.
- Przed podaniem sprawdzić wzrokowo oba składniki produktu HyQvia pod kątem zmiany zabarwienia i obecności cząstek stałych.
- Przed użyciem odczekać, aż produkt przechowywany w lodówce osiągnie temperaturę pokojową. Nie używać urządzeń grzewczych, w tym kuchenek mikrofalowych.
- Nie wstrząsać.
- Produkt leczniczy składa się z dwóch fiolek. Nie mieszać składników produktu leczniczego.

Każda fiolka IG 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej zgodnie z tabelą poniżej. Niezależnie od tego, czy pacjentowi podano całą zawartość fiołki IG 10% czy też jej część, należy podać całą zawartość fiołki z rekombinowaną hialuronidazą ludzką. Oba składniki produktu leczniczego należy podawać po kolei z użyciem tej samej igły, rozpoczynając od podania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, a następnie podając IG 10%, zgodnie z opisem poniżej.

Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia		
Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Immunoglobulina ludzka normalna 10%	
Objętość (ml)	Ilość białka (g)	Objętość (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Podczas lub po zakończeniu podskórnego podawania immunoglobulin, w tym produktu HyQvia, może wystąpić wyciek z miejsca infuzji. Należy rozważyć użycie dłuższych igieł i (lub) wykorzystanie

więcej niż jednego miejsca infuzji. Każdej zmiany rozmiaru igły należy dokonać pod nadzorem lekarza.

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 należy 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 stosować w celu podania pełnej dawki terapeutycznej w jednym lub dwóch miejscach 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.

Infuzję składnika IG 10% należy wykonywać przy użyciu pompy. rHuPH20 można podawać ręcznie lub przy użyciu pompy. Aby umożliwić pacjentom infuzję z prędkościami przepływu 300 ml/godz./miejsce infuzji, może być wymagana igła o rozmiarze 24 G. Jeżeli jednak dopuszczalne są mniejsze prędkości przepływu, można użyć igieł o mniejszych średnicach. Do pobrania zawartości z fiolki z rekombinowaną hialuronidazą ludzką 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.

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. Należy unikać miejsc wyniosłości kostnych i blizn. 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.

Zaleca się, aby składnik zawierający rekombinowaną hialuronidazę ludzką 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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej z szybkością od 1 do 2 ml/minutę na miejsce infuzji lub w zależności od tolerancji. W ciągu 10 minut od zakończenia infuzji rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej należy rozpocząć infuzję pełnej dawki IG 10% na miejsce infuzji przez ten sam zestaw igłowy do podań podskórnych.

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

Odstęp/minuty	Pacjenci < 40 kg		Pacjenci ≥ 40 kg	
	Pierwsze dwie infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji)	Pierwsze dwie 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 stosowania produktu leczniczego, 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 rekombinowaną hialuronidazę ludzką.

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.

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 podskórnymi produktami IgG 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 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 rekombinowaną hialuronidazę ludzką

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

Immunogenność rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej

U pacjentów otrzymujących produkt HyQvia w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki wytwarzania przeciwciał przeciw rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej niemających działania neutralizującego. Istnieje możliwość reakcji krzyżowej takich przeciwciał z endogenną PH20, której ekspresję stwierdza się w jądrach, najądrzach i nasieniu dorosłych mężczyzn. Nie wiadomo, czy te przeciwciała mają jakiekolwiek znaczenie kliniczne u ludzi.

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.

Ostra niewydolność nerek

U pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie zgłaszano ciężkie nerkowe działania niepożądane, zwłaszcza w przypadku stosowania produktów zawierających sacharozę (produkt HyQvia nie zawiera sacharozy).

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z leczeniem immunoglobuliną podawaną dożylnie i podskórną 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 mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w związku z zastosowaniem podawanych dożylnie immunoglobulin 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.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego HyQvia

Produkt leczniczy nie zawiera cukrów.

Wpływ na badania serologiczne

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

Biernie 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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej) 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 nieznanymi 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. Rekombinowana hialuronidaza ludzka zawiera następujące ilości sodu (mg) na fiolkę:

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

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 Ciąg, po dopuszczeniu produktu do obrotu (badanie 161301). Spośród 8 ciąg 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 produktem HyQvia. U czterech 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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. Z przeciwciałami anty-rHuPH20 nie powiązano żadnych działań niepożądanych. W tych badaniach matczyne przeciwciała przeciwko rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej były przekazywane potomstwu w łonie matki. Wpływ przeciwciał przeciwko rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej będącej składnikiem produktu leczniczego HyQvia 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 Ciąg (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 produktu leczniczego HyQvia 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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej na reprodukcję przy dawkach stosowanych do wspomagania podawania IG 10% (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy HyQvia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, np. zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

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 i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny do umiarkowanego.

Immunoglobulina ludzka normalna

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 dożylnym lub podskórnym podaniu preparatów immunoglobulinowych obserwowano reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny oraz zakrzepica żył głębokich.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu do obrotu rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 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 rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej

U 13 spośród 83 osób biorących udział w podstawowym badaniu przeciwciała zdolne do wiązania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20) pojawiły się co najmniej raz w ciągu badania. Przeciwciała nie miały zdolności neutralizacji rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. 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 rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej.

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.

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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\,000$ 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.

Częstości działań niepożądanych produktu leczniczego HyQvia				
<u>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC)</u>	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty, nudności, ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu oraz w podbrzuszu i tkliwość uciskowa), biegunka	Rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje miejscowe (łącznie) ^a : ból w miejscu infuzji (w tym dyskomfort, tkliwość uciskowa, ból w pachwinie)	Reakcje miejscowe (łącznie): rumień w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji (w tym obrzmienie miejscowe i obrzęk), świąd w miejscu infuzji (w tym świąd sromu i pochwy) Gorączka, stany osłabienia (w tym osłabienie, zmęczenie, letarg, złe samopoczucie)	Reakcje miejscowe (łącznie): odbarwienie miejsca infuzji, zasinienie miejsca infuzji (w tym krwiak, krwotok), masa miejsca infuzji (w tym grudka), ocieplenie miejsca infuzji, stwardnienie miejsca infuzji, obrzęk grawitacyjny/obrzęk narządów płciowych ^b (w tym obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny i obrzęk sromu i pochwy) Obrzmienie (w tym obwodowe, obrzęk), dreszcze, nadmierne pocenie się	Uczucie pieczenia
Badania diagnostyczne			Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Ból stawów Ból pleców Ból w kończynach	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Migrena, zawroty głowy	Parestezja

Częstości działań niepożądanych produktu leczniczego HyQvia				
<u>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC)</u>	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Rumień, wysypka (w tym rumieniowa, grudkowa, plamisto-grudkowa), świąd, pokrzywka	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Hemosyderynuria

^a Następujące działania niepożądane nie są wymienione, ale także są wliczane w częstości reakcji miejscowych: uczucie ciepła, parestezja w miejscu infuzji.

^b Obrzęk grawitacyjny/obrzęk narządów płciowych obserwowano po podaniu w dolne ćwiartki brzucha.

Oprócz działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych, następujące działania niepożądane były zgłaszane w ramach doświadczeń zgromadzonych po wprowadzeniu do obrotu (częstość tych reakcji jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)):

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: schorzenia grypopodobne, wyciek z miejsca infuzji

Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, w przypadku podawanych podskórnie produktów immunoglobulinowych obserwowano następujące działania niepożądane: wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna, drżenie, tachykardia, niedociśnienie, uderzenia gorąca, bledność, obwodowe uczucie zimna, duszność, parestezja jamy ustnej, obrzęk twarzy, alergiczne zapalenie skóry, sztywność mięśniowo-szkieletowa, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Miejscowe reakcje obserwowane w podstawowym badaniu klinicznym obejmują łagodny obrzęk miejsca podania (przy większości infuzji) spowodowany dużymi objętościami infuzji, jednak reakcje te nie były uznawane za działania niepożądane, o ile nie sprawiały dyskomfortu. Tylko dwa przypadki miejscowych reakcji niepożądanych były ciężkie i obejmowały ból w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji. Stwierdzono dwa przypadki przemijającego obrzęku narządów płciowych, w tym jeden uznany za ciężki, będące wynikiem dyfuzji produktu leczniczego z miejsca infuzji zlokalizowanego na brzuchu. Nie zaobserwowano zmian skórnych, które nie ustąpiły w trakcie badania klinicznego.

Dzieci i młodzież

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.

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.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka 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.

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. Rekombinowana hialuronidaza ludzka 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

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 HyQvia w odstępach 3- lub 4-tygodniowych przez okres 12 miesięcy (po krótkim okresie stopniowego zwiększania szybkości). Dawka produktu leczniczego HyQvia 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 ośmiu (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).

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 wyniosła 187,69 pacjentolat; najdłuższa ekspozycja dorosłych wyniosła 3,8 roku, a dzieci - 3,3 roku.

Dzieci i młodzież

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 HyQvia 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 po leczeniu produktem leczniczym HyQvia 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego HyQvia 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.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego HyQvia oceniono w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wieku 12 lat i starszych. W poniższej tabeli przedstawiono parametry farmakokinetyczne produktu w porównaniu z danymi dotyczącymi dożylnego podawania IG 10% uzyskanymi w tym samym badaniu.

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

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

Dzieci i młodzież

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

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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. Nie obserwowano o niekorzystnego wpływu na płodność u myszy, królików ani makaków jawańskich, którym podano przeciwciała wiążące rekombinowaną hialuronidazę ludzką 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 jawańskich. Wpływ przeciwciał wiążących rekombinowaną hialuronidazę ludzką 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 fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IG 10%)

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

Fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20)

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

Wielkość opakowań:

Jedna fiołka IG 10% i jedna fiołka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej w zestawie dwóch fiołek.

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 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. Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo 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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 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 rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, IG 10% i (lub) rekombinowaną hialuronidazę ludzką 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

10/2022

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