KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYQVIA 2,5 g/25 mL SC Kullanım İçin İnfüzyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

HYQVIA, biri insan normal immünoglobulini (%10 İmmün Globulin veya %10 IG) içeren, diğeri rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20) içeren iki flakondan oluşan ambalajda sunulan bir ilaçtır.

Etkin madde:
1 mL çözelti içinde:
İnsan normal immünoglobulini (SCIg) 100 mg*
* En az % 98 immünoglobulin G (IgG) saflıkta.

Her bir 25 mL'lik flakon 2,5 g insan normal immünoglobulini içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık veriler):
$IgG_1 \geq$ % 56,9
$IgG_2 \geq$ % 26,6
$IgG_3 \geq$ % 3,4
$IgG_4 \geq$ % 1,7

İmmünoglobulin A (IgA) içeriği en fazla 140 mikrogram/mL'dir.

İnsan bağışçılardan alınan plazmadan üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:
1 mL çözelti içinde:
Rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20)* 160 ünite

Her bir flakon 1,25 mL içerir: 200 ünite rekombinant insan hiyalüronidaz.

Rekombinant insan hiyalüronidazı flakon başına 5 mg sodyum içermektedir.

* rHuPH20, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamsteri Over (CHO) hücrelerinde üretilen ve 447 amino asitten oluşan saflaştırılmış bir glikoproteindir.
* Rekombinant insan hiyalüronidazın toplam sodyum içeriği (klorür ve fosfat olarak), 4,03 mg/mL'dir.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti.

%10 IG, berrak veya hafif opalesan, renksiz veya açık sarı renkte bir çözeltidir. Çözelti 4,6 ila 5,1 pH değerine ve 240 ila 300 mOsmol/kg'lık bir ozmolaliteye sahiptir.

rHuPH20, berrak ve renksiz bir çözeltidir. Çözelti 6,5-8,0 pH değerine ve 290-350 mOsmol/kg'lık bir ozmolaliteye sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Aşağıda yer alan hastalıklarda çocuk ve adolesanlar (0 ila 18 yaş arası) ile yetişkinlerin replasman tedavisi:

- Antikor üretim bozukluğunun görüldüğü primer immün yetmezlik sendromları (PİY) (bkz. Bölüm 4.4).
- Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* olan ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olan hastalarda sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

*Kanıtlanmış SAE: IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılarına en az 2 kat artış sağlanamaması.

Yetişkinlerde, çocuklarda ve ergenlerde (0 ila 18 yaş arası) immünomodülatör tedavi:

- Kronik inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropatisi (KİDP) olan hastalarda intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile stabilizasyondan sonra idame tedavisi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Bağışıklık sistemi hastalıkları tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında tedavi başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji
Bu tıbbi ürün subkutan yolla (SC) uygulanmalıdır. Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Dozun farmakokinetik (FK) ve klinik yanıta bağlı olarak her hasta için bireyselleştirilmesi gerekebilir. Düşük kilolu ya da kilolu hastalarda vücut ağırlığına bağlı doz ayarlaması gerekebilir.

Aşağıdaki doz rejimi bir kılavuz olarak verilmektedir.

PİY'de replasman tedavisi:

Daha önce immünoglobulin tedavisi almamış hastalar:
6 g/L'lik bir IgG çukur düzeyine ulaşmak için gerekli doz, 0,4 ila 0,8 g/kg/ay arasındadır. Kararlı durum seviyelerini idame ettirecek doz aralığı, 2 ile 4 hafta arasında değişir.

IgG çukur düzeyleri ölçülmelidir ve enfeksiyon insidansı ile bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon oranını azaltmak için dozu artırmak ve daha yüksek IgG çukur düzeylerini (> 6 g/L) hedeflemek gerekebilir.

Tedavinin başlangıcında ilk infüzyonlar için tedavi aralıklarının 1 haftalık dozdan 3 veya 4 haftalık dozlara kademeli olarak uzatılması önerilir. %10 IG'nin kümülatif aylık dozu, HYQVIA ile planlanan tedavi aralıklarına göre 1 haftalık, 2 haftalık vb. dozlara bölünmelidir.

Daha önce intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile tedavi edilen hastalar:
IVIg'den doğrudan geçiş yapan hastalar için veya referans olabilecek bir IVIg dozunu daha önce almış hastalar için, tıbbi ürün, daha önceki IVIg tedavisi ile aynı dozda ve aynı sıklıkta uygulanmalıdır. Hastalara daha önce 3 haftalık bir doz rejimi uygulanmış ise, aralığın 4 haftaya artırılması, aynı haftalık eş değerlerin uygulanmasıyla gerçekleştirilebilir.

Daha önce subkutan immünoglobulin (SCIg) ile tedavi edilen hastalar:
Tıbbi ürünün başlangıçtaki dozu, SCIg tedavisi ile aynıdır, ancak 3 veya 4 haftalık aralığa göre ayarlanabilir. İlk infüzyon, daha önceki immünoglobulin ile son infüzyondan bir hafta sonra verilmelidir.

SİY'de replasman tedavisi:
Tavsiye edilen doz 3 ila 4 haftada bir 0,2 ila 0,4 g/kg arasındadır.

IgG çukur seviyeleri ölçülmeli ve enfeksiyon varlığı ile birlikte değerlendirilmelidir. Doz, enfeksiyona karşı en iyi korumayı sağlayacak gerekli şekilde düzenlenmelidir, devam eden enfeksiyonu olan hastalarda doz artırımı gerekebilirken, enfeksiyonu kalmayan hastalarda dozun azaltılması düşünülebilir.

KİDP'de immünomodülatör tedavi

Tedaviye başlamadan önce, planlanan dozu planlanan doz aralığına (hafta cinsinden) bölerek haftalık eşdeğer doz hesaplanmalıdır. HYQVIA için tipik doz aralığı 3 ila 4 haftadır. Önerilen

subkutan doz, ayda 0,3 ila 2,4 g/kg vücut ağırlığı olup, 1 veya 2 gün boyunca 1 veya 2 seferde uygulanır.
Hastanın klinik yanıtı, doz ayarlamasında primer değerlendirme olmalıdır. İstenen klinik yanıtı elde etmek için dozun ayarlanması gerekebilir. Klinik durum kötüleşirse, doz aylık önerilen maksimum doz olan 2,4 g/kg'a kadar artırılabilir. Eğer hasta klinik olarak stabil ise, hastanın hala IG tedavisine ihtiyacı olup olmadığını gözlemlemek için periyodik doz azaltımı gerekebilir.

Zaman içinde kademeli doz artışına izin veren bir titrasyon programı (ramp-up), tam doza ulaşılana kadar hastanın toleransının sağlanması için önerilmektedir. Titrasyon programı süresince, hesaplanan HYQVIA dozu ve önerilen doz aralıkları, ilk ve ikinci infüzyonlar için takip edilmelidir. İlk 2 infüzyonu iyi tolere eden hastalarda, tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak, sonraki infüzyonlar, hacim ve toplam infüzyon süresi göz önünde bulundurularak, kademeli olarak artırılan dozlar ve doz aralıkları şeklinde uygulanabilir. Hasta SC infüzyon hacimlerini ve ilk 2 infüzyonu tolere ederse, hızlandırılmış bir titrasyon programı düşünülebilir. Kabul edilebilir hasta toleransı sağlandığı takdirde, 0,4 g/kg'a eşit veya daha düşük dozlar, bir titrasyon programı olmaksızın uygulanabilir.

Hastalar stabil dozlarda* IVIg tedavisi alıyor olmalıdır. Tıbbi ürün ile tedaviye başlamadan önce, haftalık eşdeğer doz, son IVIg dozu haftalık IVIg doz aralığına bölünerek hesaplanmalıdır. Başlangıç dozu ve doz sıklığı, hastanın önceki IVIg tedavisindekiyle aynıdır. HYQVIA için tipik doz aralığı 4 haftadır. Daha seyrek IVIg dozu alan hastalar için (4 haftadan fazla), aynı aylık eşdeğer IgG dozunu koruyarak doz aralığı 4 haftaya çevrilebilir.

Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, hesaplanan bir haftalık doz (1. infüzyon), son IVIg infüzyonundan 2 hafta sonra uygulanmalıdır. İlk dozdan bir hafta sonra, bir sonraki haftalık eşdeğer doz (2. infüzyon) uygulanmalıdır. Bir titrasyon programı, doz aralığına ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak 9 haftaya kadar sürebilir (Tablo 1).

**(Hastanın IgG infüzyonları arasında ±7 gün doz aralıklarındaki veya aylık eşdeğer doz miktarındaki ±%20'ye kadar olan değişiklikler stabil doz olarak kabul edilir.)*

Tablo 1: Önerilen IVIg'den HYQVIA infüzyonuna geçiş

Hafta*	**İnfüzyon sayısı**	**Doz aralığı**	**4 haftada bir 100 g örnek**
1	*İnfüzyon yapılmamıştır*		
2	1. infüzyon	1 haftalık doz	25 g
3	2. infüzyon	1 haftalık doz	25 g
4	3. infüzyon	2 haftalık doz	50 g
5	*İnfüzyon yapılmamıştır*		
6	4. infüzyon	3 haftalık doz	75 g
7	*İnfüzyon yapılmamıştır*		
8	*İnfüzyon yapılmamıştır*		
9	5. infüzyon	4 haftalık doz	100 g (Tam doza ulaşılmıştır)

** 1. infüzyon, son IVIg dozundan 2 hafta sonra başlamaktadır.*

Verilen infüzyon gününde, infüzyon hacmi 40 kg veya üzeri ağırlıkta olan hastalar için 1200 mL'yi, 40 kg'dan hafif olanlar için ise 600 mL'yi geçmemelidir. Eğer maksimum günlük doz limiti aşılırsa veya hasta infüzyon hacmini tolere edemezse, doz 48 ila 72 saat aralıklarla birden fazla gün boyunca bölünmüş dozlar halinde uygulanabilir, böylece infüzyon sıvısının infüzyon bölgesinde emilimi sağlanır. Doz, maksimum 600 mL infüzyon hacmi ile (veya tolere edildiği kadar) en fazla 3 infüzyon bölgesine uygulanabilir. Üç bölge kullanılıyorsa, maksimum hacim her bir bölge için 400 mL'dir.

Pediyatrik popülasyon:

Replasman tedavisi
Çocuk ve adolesanlar (0 ila 18 yaş arası) için dozlama programı yetişkinler ile aynıdır. Doz, vücut ağırlığına ve klinik sonuca göre ayarlanır. Şu anda mevcut olan veriler, Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2'de sunulmuştur.

İmmünomodülatör tedavi

Çocuk ve adolesanlar (0 ila 18 yaş arası) için dozlama programı yetişkinler ile aynıdır. Dozlama, hesaplanan haftalık eşdeğer doza dayanır ve klinik yanıta göre ayarlanmaktadır. Şu anda mevcut olan veriler Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2'de sunulmuştur.

Uygulama şekli:
Bu tıbbi ürün yalnızca subkutan kullanım içindir, intravenöz olarak uygulamayınız.

Her %10 IG flakonu, karşılık gelen uygun miktarda rHuPH20 ile birlikte sunulur (bkz. Bölüm 6.5). %10 IG flakonunun tüm içeriğinin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, rHuPH20 flakonunun tüm içeriği uygulanmalıdır.

Tıbbi ürünün her 2 bileşeni aynı subkutan iğne yoluyla birbiri ardına uygulanmalıdır; rHuPH20 ile başlanmalı, ardından %10 IG uygulanmalıdır.

Örnek: Hastaya 110 gram (g) HYQVIA reçete edilmiştir: Bu, toplam 110 g/1100 mL %10 IG bileşeni için 3 kutu 30 g ve 1 kutu 20 g HYQVIA gerektirecektir. rHuPH20 hacmi (3 x 15 mL + 1 x 10 mL) = 55 mL olacaktır. Doz 120 g'ı aşarsa, HYQVIA, infüzyon sıvısının infüzyon bölgesinde (bölgelerinde) emilimini sağlamak için 48 ila 72 saat aralıklarla bölünmüş dozlar halinde birden fazla gün boyunca uygulanabilir.
HYQVIA dahil olmak üzere immünoglobulinlerin subkutan uygulaması sırasında veya uygulama sonrasında infüzyon bölgesinde sızıntı meydana gelebilir. Bu durumda daha uzun iğnelerin (12 mm veya 14 mm) ve/veya birden fazla infüzyon bölgesinin kullanılması değerlendirilmelidir. İğne boyutu ile ilgili değişiklikler tedaviyi uygulayan hekimin gözetiminde yapılmalıdır.

<u>Evde tedavi</u>

Subkutan HYQVIA infüzyonunun evde tedavi olarak kullanılması durumunda, tedavi, hastalara evde tedavi konusunda kılavuzluk etmekte deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. Hastalara veya bakım veren kişilere infüzyon teknikleri, infüzyon pompası veya

enjektör pompası kullanımı, tedavi günlüğünün tutulması, olası şiddetli advers reaksiyonların tanınması ve bu reaksiyonların görülmesi durumunda alınacak önlemler öğretilmelidir.

HYQVIA, 4 haftaya kadarlık aralıklarla 3 infüzyon bölgesine kadar tam terapötik doz olarak uygulanabilir. Hastanın haftalık aynı eşdeğer dozu alması için hacim, toplam infüzyon süresi ve tolerabilite göz önünde bulundurularak sıklık ve infüzyon bölge sayısı ayarlanmalıdır. Hastanın bir dozu kaçırması durumunda, en kısa zamanda kaçırılan doz uygulanmalı ve geçerli olan planlanmış tedaviye devam edilmelidir.

Cihaz destekli infüzyon

%10 IG flakonu pompa kullanılarak infüze edilmelidir. Rekombinant insan hiyalüronidazı manuel subkutan enjeksiyon yöntemi ile (handpush) veya pompa kullanılarak infüze edilebilir. 24 gauge iğne, hastaların 300 mL/saat/infüzyon yeri akış hızında infüze etmelerini sağlamak için gerekli olabilir. Ancak, eğer daha yavaş akış hızı kabul edilebilirse, daha küçük iğne boyutları kullanılabilir. 1,25 mL'lik rHuPH20 flakon hacminde, tıpanın zorlanmasının veya tıkanmanın önlenmesi için flakonun içeriği çekilirken 18 ila 22 gauge bir iğne kullanılmalıdır; diğer tüm flakon hacimlerinde, flakonun içeriğini çekerken iğne veya iğnesiz bir cihaz kullanılabilir.

İnfüzyon bölgesi

Tıbbi ürünün önerilen infüzyon bölgesi/bölgeleri orta ve üst karın ve kalçalardır. 2 bölgenin kullanılması durumunda 2 infüzyon bölgesi vücudun karşılıklı taraflarında olmalıdır. Üç infüzyon bölgesi kullanılıyorsa, bölgeler en az 10 cm uzaklıkta olmalıdır. Kemikli prominanslardan veya skarlaşmış alanlardan kaçınılmalıdır. Ürün, lokalize enfeksiyonun potansiyel dağılma riskinden dolayı enfeksiyonlu veya akut inflamasyonlu alanlara veya bu alanların çevresine infüze edilmemelidir. Göbek deliğinin en az 5 cm uzağından uygulama yapılmasına dikkat edilmelidir.

İnfüzyon hızı

rHuPH20 içeriğinin sabit bir hızda uygulanması ve özellikle hasta HYQVIA tedavisine yeni başlamışsa, %10 IG'nin uygulama hızının önerilen hızların üzerine çıkartılmaması önerilmektedir.

İlk olarak, rHuPH20 çözeltisinin tam dozu infüzyon bölgesi başına 1 ila 2 mL/dakika hızda (veya 60 mL/saatten 120 mL/saate kadar) veya tolere edildiği düzeyde infüze edilmelidir. rHuPH20'den sonra 10 dakika içinde aynı subkutan iğne seti ile bölge başına tam doz %10 IG infüze edilmelidir.

%10 IG için infüzyon bölgesi başına aşağıdaki infüzyon hızları önerilmektedir.

Tablo 2: % IG'nin infüzyon bölgesi başına önerilen infüzyon hızları

	< 40 kg hastalar		**≥ 40 kg hastalar**	
Aralık/Dakika	İlk 2 infüzyon (mL/saat/infüzyon bölgesi)	Sonraki 2 ila 3 infüzyon (mL/saat/infüzyon bölgesi)	İlk 2 infüzyoın (mL/saat/infüzyon bölgesi)	Sonraki 2 ila 3 infüzyon (mL/saat/infüzyon bölgesi)
10 dakika	5	10	10	10
10 dakika	10	20	30	30
10 dakika	20	40	60	120
10 dakika	40	80	120	240
Kalan infüzyon	80	160	240	300

Hasta başlangıç infüzyonlarını bölge başına tam dozda ve maksimum hızda tolere ederse, hekimin ve hastanın görüşüne göre sonraki infüzyonların hızının artırılması düşünülebilir.

Tıbbi ürünün uygulamadan önceki hazırlığı ve kullanımı için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:
İntravenöz immünoglobulin tedavisi alan hastalarda, özellikle sükroz içeren ürünleri kullananlarda ciddi böbrek advers reaksiyonları rapor edilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Tüm endikasyonlarda dozun vücut ağırlığına göre verilmesi ve yukarıda bahsedilen hastalığın klinik sonucuna göre ayarlanması nedeniyle çocuk ve adolesanlardaki (0-18 yaş) doz yetişkinlerden farklı değildir. Şu anda mevcut olan veriler, Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2'de sunulmuştur.

Geriyatrik popülasyon:
Tüm endikasyonlarda dozun vücut ağırlığına göre verilmesi ve yukarıda bahsedilen hastalığın klinik sonucuna göre ayarlanması nedeniyle doz yetişkinlerden farklı değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

HYQVIA intravenöz veya intramüsküler olarak verilmemelidir.

Etkin madde (IgG) veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4).

İnsan immünoglobulinlerine karşı aşırı duyarlılık, özellikle de çok nadir olarak hastada IgA'ya karşı antikor geliştiğinde görülen IgA yetmezliği durumlarında.

Hiyalüronidaza veya rHuPH20'e karşı bilinen sistemik aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HYQVIA kazara hastanın kan damarına uygulanırsa, hastada şok gelişebilir.

Bölüm 4.2'de önerilen infüzyon hızına uyulmalıdır. Hastalar, özellikle de tedaviye başlayan hastalar, infüzyon süresi boyunca yakından izlenmelidir.

Belirli advers reaksiyonlar, ilk kez insan normal immünoglobulini alan hastalarda veya nadiren insan normal immünoglobulin ürününün değiştirildiği veya önceki infüzyondan sonra uzun bir süre olduğu durumlarda daha sık ortaya çıkabilir.

Aşağıdaki kurallara uyulması ile olası komplikasyonlar genellikle engellenebilir:
- İlk olarak ürün yavaş bir şekilde infüze edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).
- Hastaların, infüzyon süresi boyunca semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlendiğinden emin olunmalıdır. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini almamış hastalar, bir başka immünoglobulin ürününden geçiş yapmış hastalar veya bir önceki infüzyonundan beri uzun bir süre geçmiş hastalar, olası advers belirtilerin tespit edilmesi için ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonra bir saat süreyle izlenmelidir.

Tüm diğer hastalar, uygulama sonrasında en az 20 dakika süreyle gözlemlenmelidir.

Tedavi evde verildiğinde, advers reaksiyonların tedavi edilmesi veya ciddi bir advers reaksiyon meydana gelirse yardım çağrılması için bir başka sorumlu kişiden destek alınmalıdır. Evde tedavi uygulayacak hastalar ve/veya hasta ile ilgilenen kişiler de aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtilerinin tespiti için eğitilmelidir.

Advers reaksiyon durumunda, uygulama hızı azaltılmalıdır veya infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi, advers reaksiyonun niteliğine ve şiddetine bağlıdır. Şok durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve hasta şok için tedavi edilmelidir.

Klinik çalışmalarda deride hiçbir kronik değişim gözlemlenmemiştir. Kronik inflamasyonun, nodüllerin veya infüzyon yerinde meydana gelen ve birkaç günden uzun süren inflamasyonun bildirilmesi gerektiği hastalara hatırlatılmalıdır.

<u>%10 IG'ye karşı aşırı duyarlılık</u>
Gerçek anlamda aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrektir. Bu reaksiyonlar, özellikle anti-IgA antikorlarının eşlik ettiği hastalarda meydana gelebilir ve bu hastalar dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Anti-IgA antikorlarının görüldüğü, SCIg ürünleri ile tedavinin tek seçenek olarak kaldığı hastalar, yalnızca <u>yakın</u> tıbbi gözetim altındayken HYQVIA ile tedavi edilmelidir.

Nadiren, insan normal immünoglobulini, daha önce insan normal immünoglobulini ile tedaviyi tolere etmiş hastalarda dahi anafilaktik reaksiyon ile birlikte kan basıncında düşüşü indükleyebilir.

- Bir hastanın alerjik reaksiyon gösterme riski yüksekse, tıbbi ürün, sadece yaşamı tehdit edici reaksiyonlara yönelik destekleyici bakım mevcutsa uygulanmalıdır.
- Hastalar, anafilaksinin/aşırı duyarlılığın erken belirtileri (kurdeşen, kaşıntı, yaygın ürtiker,

göğüste sıkışma, hırıltı ve hipotansiyon) hakkında bilgilendirilmelidir.
- İlişkili reaksiyonun şiddetine ve tıbbi uygulamaya bağlı olarak, premedikasyon bu tür reaksiyonları önleyebilir.
- İnsan immünoglobulinine karşı bilinen anafilaktik veya şiddetli aşırı duyarlılık mevcut ise, bu durum hasta kayıtlarına işlenmelidir.

rHuPH20'ye karşı aşırı duyarlılık
Rekombinant insan hiyalüronidazı uygulamasını takiben herhangi bir alerjik veya anafilaktik benzeri reaksiyon şüphesi, infüzyonunun derhal sonlandırılmasını gerektirir ve gerekirse, standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

rHuPH20'nin immünojenisitesi
Klinik çalışmalarda HYQVIA alan hastalarda rHuPH20 bileşenine karşı nötralize edici olmayan ve nötralize edici antikorların geliştiği bildirilmiştir. Bu tür antikorların erişkin erkek testislerinde, epididimiste ve spermde eksprese edildiği bilinen endojen hiyalüranidaz ile çapraz reaksiyona girme ihtimali mevcuttur. Bu antikorların insanlarda klinik anlamlılıklarının olup olmadığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Tromboembolizm
İmmünoglobulin kullanımı ile miyokard enfarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar ilişkilendirilmiştir. Hastalar immünoglobulin kullanmadan önce yeterince hidrate edilmelidir. Daha önceden tromboembolik olay risk faktörleri (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık veya trombotik epizod öyküsü, edinilmiş veya kalıtsal trombofilik bozuklukların görüldüğü hastalar, uzun süre hareketsiz kalmış hastalar, ciddi seviyede hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran bir hastalığın görüldüğü hastalar) bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar tromboz belirti ve semptomları için izlenmeli ve hiperviskozite riski taşıyan hastaların kan viskozitesi değerlendirilmelidir. Tromboz bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da görülebilmektedir.

Hastalar, nefes darlığı, ekstremitelerde ağrı ve şişlik, fokal nörolojik defisit ve göğüs ağrısı dahil olmak üzere tromboembolik olayların ilk semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve hastalara semptomların başlaması halinde hemen hekimleri ile iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Hemolitik anemi
İmmünoglobulin ürünleri, hemolizinler olarak etki edebilen kan grubu (örn. A, B, D) antikorlarını içerir. Bu antikorlar alyuvar (RBC) epitoplarına (pozitif direkt antiglobulin testi ile saptanabilen [DAT, Coombs' testi)] bağlanmaktadır ve nadiren hemolize neden olabilir. İmmünoglobulin ürün kullanan hastalar, hemolizin klinik belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)
IVIg ve SCIg tedavisi ile ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun meydana geldiği bildirilmiştir; semptomlar, genellikle immünoglobulin tedavisini takiben birkaç saatten 2 güne kadar değişen bir süre içerisinde başlar. Hastalar şiddetli baş ağrısı, boyunda sertlik, sersemlik, ateş, fotofobi, bulantı ve kusmayı içeren ilk semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir. İmmünoglobulin tedavisinin

sonlandırılması, AMS'nin birkaç gün içerisinde sekel bırakmaksızın remisyonu ile sonuçlanabilir. Beyin omurilik sıvısı çalışmaları, ağırlıklı olarak granülositik serilerden mm^3 başına birkaç bin hücreye ulaşan pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye ulaşan yükselmiş protein seviyeleri açısından sıklıkla pozitiftir.

AMS, yüksek dozda (2 g/kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak daha sık meydana gelebilir. Pazarlama sonrası verilerine göre, AMS ile daha yüksek dozlar arasında net bir bağlantı görülmemiştir. Kadınlarda daha yüksek AMS insidansı görülmektedir.

Virüs güvenliği

HYQVIA, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. HYQVIA'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenemez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemofilik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

HYQVIA kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

HYQVIA'nın içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Sodyum içeriği

rHuPH20 Rekombinant insan hiyalüronidazı, DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %0,25 ile %3'ü arasına denk gelmektedir.

Serolojik testlerle etkileşim
İmmünoglobulinlerin infüzyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş değişik birçok antikorun hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Eritrosit yüzey antijenlerine (örn. A, B, D) antikorların pasif geçişi, direkt antiglobulin testi (DAT; direkt Coombs testi) gibi alyuvar antikorlarının bazı serolojik testleriyle etkileşebilir.

İmmünoglobulin ürünlerinin infüzyonları, fungal enfeksiyonların tanısı için β-D-glukanların saptanmasına dayanan tayinlerde yanlış pozitif okumalara neden olabilir; bu durum ürünün infüzyonundan sonra haftalar boyunca devam edebilir.

Bulaşıcı ajanlar
İnsan normal immünoglobulini ve rekombinant insan hyaluronidaz (rHuPH20)'un stabilizatörü olan insan serum albumini, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilişkili enfeksiyonların önlenmesine yönelik standart önlemler; donör seçimi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon belirteçleri açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/eliminasyonuna yönelik etkili üretim adımının dahil edilmesini kapsamaktadır. Bununla birlikte, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, bulaşıcı ajanların bulaşma ihtimali tamamen dışlanamaz. Bu durum, bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin; insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslere ve zarfsız hepatit A virüsü (HAV) ile parvovirüs B19'a karşı etkili olduğu kabul edilmektedir.

İmmünoglobulinlerle HAV veya parvovirüs B19 bulaşı açısından klinik olarak güven verici veriler mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli ölçüde katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Sıralanan uyarı ve önlemler hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Takip edilebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşıları

İmmünoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varicella gibi canlı ve zayıflatılmış (atenüe) virüs aşılarının etkililiğini en az 6 hafta olmak üzere 3 aya kadar bozabilir. Bu ilacın uygulamasından sonra canlı atenüe virüs aşısı uygulamak için 3 aylık bir süre geçmesi beklenmelidir. Kızamık aşısında, bu durum 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastalarda antikor düzeyleri kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:
Bu popülasyona dair etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Sıralanan etkileşimler hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Geriyatrik popülasyon:
Sıralanan etkileşimler hem yetişkinler hem yaşlılar için geçerlidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HYQVIA'nın hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Immünoglobulin ürünlerinin plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmünoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik seyrinde veya fetüs ve yenidoğan bebek üzerinde olumsuz etkilerin görülmesi beklenmez.

Şimdiye kadar HYQVIA ile tedavi edilen dokuz kadın prospektif, kontrolsüz, çok merkezli bir onay sonrası Gebelik Kayıt Sistemine (Çalışma 161301) kaydedilmiştir. Sonucu bilinen 8 gebelikten, normal APGAR skorlu 8 canlı doğum olmuştur. Doğumun başlangıcından itibaren geçen sürede veya doğum esnasında herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Bu tıbbi ürün ile ilgili hiçbir yan etki bildirilmemiştir. 4 anne, anti-rHuPH20 bağlayıcı veya nötralize edici antikorlar için test edilmiştir ve hiçbir antikor saptanmamıştır.

Farelerde ve tavşanlarda rHuPH20 ile gelişim ve üreme toksikolojisi çalışmaları yürütülmüştür. Gebelik ve fetal gelişim üzerindeki hiçbir advers reaksiyon anti-rHuPH20 antikorları ile ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmalarda, rHuPH20'ye karşı annede gelişen antikorlar, uterusta veya

anne karnında yavrulara geçmiştir. Bu tıbbi ürün rHuPH20 bileşenine karşı gelişen antikorların insan embriyosu veya insanda fetal gelişim üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

HYQVIA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
İmmünoglobulinler anne sütüne geçer ve yenidoğanın mukozalarından girebilecek patojenlerden korunmasında yardımcı olabilir. Ancak HYQVIA'nın emziren annelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilite
Bu tıbbi ürünün üreme yeteneği üzerindeki etkileri açısından henüz hiçbir klinik güvenlilik verisi mevcut değildir.

İmmünoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre üreme yeteneği üzerinde %10 IG'nin olumsuz etkilerinin görülmesi beklenmez.

Hayvan çalışmaları, %10 IG'nin uygulanmasını kolaylaştırmak için kullanılan dozlarda rHuPH20'nin üreme potansiyeli açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilerine işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu tıbbi ürünle ilişkili bazı yan etkiler (örneğin baş dönmesi (bkz. Bölüm 4.8)) nedeniyle araç ve makine kullanma yeteneği etkilenebilir. Tedavi sırasında istenmeyen etkiler yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmadan önce bu etkilerin geçmesini beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

%10 IG
Üşüme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta şiddette bel ağrısı gibi advers reaksiyonlar ara sıra meydana gelebilir.

Hasta daha önceki uygulamaya aşırı duyarlılık göstermemiş olsa da insan normal immünoglobulinleri, nadiren kan basıncında ani bir düşüşe ve istisnai durumlarda anafilaktik şoka neden olabilir.

İnfüzyon bölgesinde lokal reaksiyonlar: şişlik, ağrı, kızarıklık, sertlik, lokalize sıcaklık, kaşıntı, morarma ve döküntü sıklıkla görülmektedir.

İnsan normal immünoglobulin ile geçici aseptik menenjit, geçici hemolitik reaksiyon, serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği olguları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

IVIg ve SCIg ürünlerinin uygulanması ile miyokard enfarktüsü, felç, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar seyrek de olsa gözlemlenmiştir.

Bulaşıcı ajanlar açısından güvenlilik için bölüm 4.4'e bakınız.

rHuPH20
Subkutan olarak uygulanan sıvıların veya tıbbi ürünlerin dağılımı ve emilimi açısından benzer formülasyonlarda rHuPH20'nin pazarlama sonrası kullanımı süresince en sık bildirilen advers reaksiyonlar, eritem ve ağrı gibi hafif şiddette lokal infüzyon yeri reaksiyonları olmuştur. Yüksek hacimli subkutan sıvı uygulaması ile ilişkili olarak en sık ödem bildirilmiştir.

rHuPH20'ye karşı gelişen antikorlar
Pivotal PİY çalışmasına katılan 83 gönüllünün 13'ünde, klinik çalışma süresince en az bir kez rHuPH20 bağlanabilen bir antikor gelişmiştir. Bu antikorlar, rHuPH20'yi nötr hale getirememiştir. Advers reaksiyonlar ile anti-rHuPH20 antikorlarının varlığı arasında hiçbir geçici ilişkilendirme gösterilememiştir. rHuPH20'ye karşı antikor gelişen hastalarda advers reaksiyonların insidansında veya şiddetinde hiçbir artış görülmemiştir.

KİDP çalışmalarında izlem süresi 289 hasta-yılı olan 132 hastadan 16'sı, en az bir kez rHuPH20'ye karşı bağlayıcı antikorlar gelişmiştir. İki hasta, anti-rHuPH20 nötralize edici antikor geliştirmiştir. Bağlayıcı veya nötralize edici antikor pozitifliği ile ilgili herhangi bir etkililik veya güvenlilik sorunu tespit edilmemiştir.

Advers reaksiyonların listesi
HYQVIA'nın güvenliliği, 6 klinik çalışmada toplam 7287 infüzyon alan 228 hastada değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme, PİY'li 124 hastaya 3202 infüzyonun uygulandığı 4 klinik çalışmayı (160602, 160603, 160902 ve 161101) ve KİDP'li 104 hastaya 4085 infüzyonun uygulandığı 2 klinik çalışmayı (161403 Epoch 1 ve 161505) kapsamaktadır.

Aşağıda sunulan tablo MedDRA Sistem Organ Sınıflandırmasına (27.1) (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) göre oluşturulmuştur.

Sıklık düzeyleri aşağıdaki kurala göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplandırmasında, advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

Klinik çalışmalarda (160602, 160603, 160902,161101, 161403 Epoch 1 ve 161505) ve pazarlama sonrası verilerde HYQVIA ile tedavi edilen hastalarda raporlanan hasta başına (N=228) advers reaksiyonların (ADR) sıklığı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor: Aseptik menenjit*

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Hipersensitivite*

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, migren, titreme, parestezi, yanma hissi
Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay ve iskemik inme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Sinüs taşikardisi ve taşikardi

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipertansiyon ve kan basıncında artış
Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve karında hassasiyet, diyare, kusma
Yaygın: Abdominal distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Eritem, kaşıntı, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü ve papüler döküntü, ürtiker, hiperhidroz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Artralji
Yaygın: Miyalji, uzuvlarda rahatsızlık ve ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, müsküloskeletal göğüs ağrısı, kasık ağrısı
Yaygın olmayan: Eklem sertliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Hemosiderinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın: Lokal reaksiyonlar (bütün), infüzyon yerinde rahatsızlık, infüzyon

	yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde ağrı, iğne giriş yerinde ağrı ve hassasiyet, infüzyon yerinde eritem ve enjeksiyon yerinde eritem, infüzyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ödem, infüzyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde şişlik ve şişme (lokal), infüzyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, iğne giriş yerinde kaşıntı ve vulvovajinal kaşıntı, sıcak hissetme ve ateş, asteni, yorgunluk, letarji ve halsizlik
Yaygın:	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, infüzyon yerinde morarma, enjeksiyon yerinde morarma, infüzyon yerinde hematom, enjeksiyon yerinde hematom, infüzyon yerinde hemoraji ve damar delinme yerinde morarma, infüzyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon yerinde reaksiyon, iğne giriş yerinde reaksiyon, infüzyon yerinde kitle, enjeksiyon yerinde kitle, infüzyon yerinde nodül, infüzyon yerinde renk değişikliği, infüzyon yerinde döküntü, enjeksiyon yerinde döküntü, infüzyon yerinde sertlik, enjeksiyon yerinde sertlik, infüzyon yerinde sıcaklık, infüzyon yerinde parestezi, enjeksiyon yerinde parestezi, infüzyon yerinde inflamasyon, üşüme, ödem, periferik ödem, şişlik (sistemik), lokalize ödem, periferik şişlik ve deri ödemi, gravitasyonel ödem, genital ödem, skrotal şişme ve vulvovajinal şişlik
Bilinmiyor:	İnfüzyon yerinde sızıntı*, grip benzeri hastalık*

Araştırmalar
Yaygın: Pozitif Direkt Coombs testi ve pozitif Coombs testi
*Pazarlama sonrası verilerden elde edilen advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda (160602, 160603, 160902,161101, 161403 Epoch 1 ve 161505) ve pazarlama sonrası verilerde HYQVIA ile tedavi edilen hastalarda raporlanan <u>infüzyon başına</u> (N=7287) advers reaksiyonların (ADR) sıklığı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor: Aseptik menenjit*

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Hipersensitivite*

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, migren, parestezi, yanma hissi
Seyrek: Serebrovasküler olay ve iskemik inme, titreme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Sinüs taşikardisi ve taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipertansiyon ve kan basıncında artış

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve karında hassasiyet, diyare, kusma, abdominal distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Eritem, kaşıntı, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü ve papüler döküntü, ürtiker
Seyrek: Hiperhidroz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Miyalji, artralji, uzuvlarda rahatsızlık ve ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, eklem sertliği müsküloskeletal göğüs ağrısı
Seyrek: Kasık ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Hemosiderinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın: Lokal reaksiyonlar (bütün),
Yaygın: İnfüzyon yerinde rahatsızlık, infüzyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde ağrı, iğne giriş yerinde ağrı ve hassasiyet, infüzyon yerinde eritem ve enjeksiyon yerinde eritem, infüzyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ödem, infüzyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde şişlik ve şişme (lokal), infüzyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, iğne giriş yerinde kaşıntı ve vulvovajinal kaşıntı, sıcak hissetme ve ateş, asteni, yorgunluk, letarji ve halsizlik
Yaygın olmayan: İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, infüzyon yerinde morarma, enjeksiyon yerinde morarma, infüzyon yerinde hematom, enjeksiyon yerinde hematom, infüzyon yerinde hemoraji ve damar delinme yerinde morarma, infüzyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon yerinde reaksiyon, iğne giriş yerinde reaksiyon, infüzyon yerinde kitle, enjeksiyon yerinde kitle, infüzyon yerinde nodül, infüzyon yerinde renk değişikliği, infüzyon yerinde döküntü, enjeksiyon yerinde döküntü, infüzyon yerinde sertlik, enjeksiyon yerinde sertlik, üşüme, ödem, periferik ödem, şişlik (sistemik), lokalize ödem, periferik şişlik ve deri ödemi, gravitasyonel ödem, genital ödem, skrotal şişme ve vulvovajinal şişlik
Seyrek: İnfüzyon yerinde sıcaklık, infüzyon yerinde parestezi, enjeksiyon yerinde parestezi, infüzyon yerinde inflamasyon

Bilinmiyor: İnfüzyon yerinde sızıntı*, grip benzeri hastalık*

Araştırmalar
Seyrek: Pozitif Direkt Coombs testi ve pozitif Coombs testi

*Pazarlama sonrası verilerden elde edilen advers reaksiyonlar

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı
Pivotal klinik çalışmalar süresince gözlemlenen en yaygın lokal reaksiyonlar, infüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde eritem ve infüzyon yerinde ödemi içermektedir. Bu lokal reaksiyonların çoğunluğu hafif şiddette olup kendiliğinden sınırlıdır. PİY çalışmalarında lokal istenmeyen etkilerde 2 şiddetli reaksiyon (infüzyon yerinde ağrı ve infüzyon yerinde şişlik) ve KİDP çalışmalarında 4 şiddetli reaksiyon (infüzyon yerinde ekstravazasyon, infüzyon yerinde inflamasyon, infüzyon yerinde kaşıntı ve infüzyon yerinde reaksiyon) meydana gelmiştir. PİY çalışmalarında, iki geçici genital ödem olgusu gözlenmiştir. Bu olaylardan biri şiddetli olarak değerlendirilmiştir ve tıbbi ürünün karındaki infüzyon yerinden yayılmasından kaynaklanmıştır. KİDP çalışmalarında ise hafif şiddette bir genital ödem (penil şişlik) vakası meydana gelmiştir. Klinik çalışma süresince düzelmeyen hiçbir deri değişimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

PİY

Pivot çalışma 160603'te, 24 pediyatrik hastadan 2'sinde toplam anti-rHuPH20 antikor seviyeleri 1:160 veya üzerinde olmuştur. Hiçbir hastada nötralize edici antikora rastlanmamıştır.

Avrupa'da yapılan prospektif, Faz 4, çok merkezli bir çalışma, daha önce immunoglobulin tedavisi almış 42 pediyatrik hastayı (2 ila <18 yaş) değerlendirmiştir (Çalışma 161504). Yeni güvenlik endişeleri tespit edilmemiştir. Hiçbir hastada bağlayıcı AntirHuPH20 antikorları açısından pozitifliğe (titre ≥160) rastlanmamıştır. HYQVIA'nın primer immün yetmezlik sendromları olan pediyatrik hastalarda (2 ila <18 yaş) arasında güvenli ve tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir.

Klinik çalışmaların sonuçları, yetişkinlerde ve pediyatrik popülasyonda, advers reaksiyonların yapısı, sıklığı, şiddeti ve geri dönüşlülüğü dahil olmak üzere benzer güvenlilik profili göstermektedir.

KİDP

HYQVIA, KİDP'li çocuk veya adolesan hastalar (0 ile 18 yaş arası) üzerinde klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Yaşlı hastalar

Primer immün yetmezlik

Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları (AB 161302, ABD 161406) sırasıyla 15 ve 77 yaşlı denek içermiştir. Genel olarak, 65 yaş üstü PİY hastaları ile 18-65 yaş arası hastalar arasında güvenlilik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

HYQVIA'nın doz aşımının sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: immün sera ve immünoglobulinler: immünoglobulinler, normal insan, ekstravasküler uygulama için.
ATC kodu: J06BA01

Etki mekanizması
%10 IG bileşeni bu tıbbi ürünün terapötik etkisini sağlar. rHuPH20, %10 IG'nin dağılımını ve absorbsiyonunu kolaylaştırır.

İnsan normal immünoglobulini, esas olarak enfeksiyon etkenlerine karşı geniş bir opsonize ve nötralize edici antikor dağılımına sahip immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulini normal toplumda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle 1000 vericiden az olmayan sayıda vericiden toplanan insan plazma havuzlarından elde edilir. IgG alt sınıflarının dağılımı normal insan plazmasına benzer oranlardadır. İnsan normal immünoglobulininin yeterli dozları, anormal ölçüde düşük IgG miktarlarını normal seviyelerine çıkarabilir. Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlarda etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır ancak immünomodülatör etkileri içermektedir.

Rekombinant insan hiyalüronidazı, geçici olarak hiyalüronanı depolimerize ederek subkutan dokunun geçirgenliğini artıran insan hiyalüronidazının çözünür bir rekombinant formudur. Hiyalüronan, bağ dokusunun intersellüler matrisinde bulunan bir polisakkarittir. Doğal olarak oluşan

hiyalüronidaz enzimi ile depolimerize olur. İnterstisyel matrisin stabil yapısal bileşenlerinin aksine, hiyalüronan çok hızlı bir döngüye ve yaklaşık 0,5 günlük yarılanma ömrüne sahiptir. HYQVIA'nın rHuPH20'si lokal olarak işlev göstermektedir. Hiyalüronidazın etkileri geri dönüşlüdür ve subkutan dokunun geçirgenliği 24 ila 48 saat içinde eski haline dönmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

PİY

HYQVIA'nın etkililiği ve güvenliliği, primer immün yetmezliği bulunan 83 hasta ile yürütülen bir faz 3 çalışmasında (160603) değerlendirilmiştir. Hastalar (kısa bir titrasyon dönemini takiben) toplamda 12 ay süreyle 3 veya 4 haftalık tedavi aralıklarıyla onunla tedavi edilmiştir. Doz, daha önceki intravenöz %10 IG tedavisine (320 - 1000 mg/kg vücut ağırlığı/4 hafta) dayandırılmıştır ve çalışma boyunca yeterli IgG seviyelerinin sağlanması için bireysel olarak uyarlanmıştır.

Çalışmanın sonuçları, HYQVIA tedavisi süresince yılda 0,025'lik (tek taraflı %99 güven aralığının üst limiti 0,046) bir doğrulanmış, akut, ciddi bakteriyel enfeksiyon oranı göstermiştir. Enfeksiyonların genel oranı, intravenöz %10 IG uygulamasının ilk 3 ayı süresince görülenle karşılaştırıldığında HYQVIA uygulaması süresince daha az olmuştur: tüm enfeksiyonların yıllık oranının tek değer tahmini, HYQVIA için 2,97 (%95 GA: 2,51 – 3,47) ve intravenöz %10 IG infüzyonları için 4,51 (%95 GA: 3,50 – 5,69) olmuştur.

Neredeyse gönüllülerin tümü, intravenöz uygulamada olduğu gibi HYQVIA ile aynı doz aralığına ulaşabilmiştir. 83 hastanın yetmiş sekizi (78) (%94'ü), aynı 3 veya 4 haftalık doz alımına ulaşmıştır. Bir hasta, 4 haftadan 3 haftalık aralığa düşmüştür, bir hasta 4 haftadan 2 haftalık aralığa düşmüştür ve bir hastada 3 haftadan 2 haftalık aralığa düşmüştür (2 gönüllü titrasyon dönemi sırasında çalışmadan çıkmıştır).

HYQVIA için ay başına infüzyon yerlerinin medyan sayısı 1,09 olmuştur. Bu sayı, bu çalışmada kullanılan intravenöz %10 IG infüzyon yerlerinin medyan sayısından (1,34) az miktarda düşük olmuştur ve %10 IG'nın subkutan uygulandığı çalışmada infüzyon yerlerinin medyan sayısından (21,43) önemli ölçüde düşük olmuştur.

Pivotal Faz 3 çalışmayı tamamlayan altmış altı (66) hasta HYQVIA'nın primer immün yetmezliğindeki uzun süreli güvenliliğinin, tolerabilitesinin ve etkililiğinin değerlendirildiği devam çalışmasına (160902) katılmıştır. İki çalışmada da primer immün yetmezlik hastalarının genel toplam maruziyeti 187,69 hasta yılıdır; en uzun maruziyet yetişkinlerde 3,8 yıl ve pediyatrik hastalarda 3,3 yıldır.

161302 Numaralı Çalışma (AB):

HyQvia ile tedavi edilen bireylerde HyQvia'nın uzun dönem güvenliliğine ilişkin gözlemsel ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması yaklaşık 6 yıl süresince yürütülmüştür. Çalışmaya toplam 111 yetişkin birey dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 46,2 (standart

sapma [SD] = 14,69) olup, katılımcıların %14,2'si (n=15) 65 yaş ve üzerindedir. Katılımcıların yarısından fazlası (%56,6; n=60) kadındır ve bu kadınların %56,7'si doğurganlık potansiyeline sahiptir. Bu çalışma, HyQvia'nın bilinen güvenlilik profilini doğrulamaktadır.

161406 Numaralı Çalışma (ABD):

HyQvia ile tedavi edilen bireylerde HyQvia'nın uzun dönem güvenliliğine ilişkin gözlemsel ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması yaklaşık 6 yıl süresince yürütülmüştür. Primer immün yetmezliği (PİY) olan toplam 253 yetişkin birey çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 57 olup, %30,4'ü (n=77) 65 yaş ve üzerindedir. Katılımcıların %79,1'i (n=200) kadındır ve bu kadınların %22,5'i (n=45) doğurganlık potansiyeline sahiptir. Bu çalışma, HyQvia'nın bilinen güvenlilik profilini doğrulamaktadır.

KİDP

161403 Numaralı Çalışma (ADVANCE-1):

Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışmasında, KİDP'li 132 yetişkin gönüllü, her 2 ila 4 haftada bir toplam terapötik dozun kendiliğinden infüzyonunu sağlayan bir nüksü önlemede idame tedavisi olarak HYQVIA'nın etkililiği, güvenliliği ve tolere edilebilirliği değerlendirilmiştir. Tarama sırasında 18 yaş ve üzeri (erkek veya kadın) olan ve Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu/Periferik Sinir Derneği (EFNS/PNS) 2010 kriterlerine göre kesin veya muhtemel KİDP tanısı belgelenmiş gönüllüler çalışmaya katılmıştır. Tüm uygun gönüllüler geçmişte IgG tedavisine yanıt vermiş (nörolojik semptom ve yetersizliklerin kısmi veya tam giderilmesi) ve taramadan en az 12 hafta önce intravenöz olarak uygulanan ve aylık toplam dozun 0,4 ile 2,4 g/kg vücut ağırlığına eşdeğer doz aralığında stabil bir IVIg tedavisi almıştır. Primer sonlanım noktası, ön-SC tedavi başlangıç skoruna göre 2 ardışık ayarlanmış inflamatuar nöropati nedeni ve tedavi (INCAT) engellilik skorlarında birbirinden yedi günden az bir süre ayrılarak alınan ve ≥1 puanlık artış olarak tanımlanan bir nüks yaşayan gönüllülerin oranıdır. Primer sonlanım noktasının analizi, ara vakaları ve eksik sonuç değerlerini değerlendirmek için uygun post-hoc stratejileri kullanarak yapılan çoklu imputasyon ile HYQVIA grubunda %15,5 (%95 GA: 8,36, 26,84) ve plasebo grubunda %31,7 (%95 GA: 21,96, 43,39) nüks oranı ortaya çıkarmıştır. Tedavi farkı -16,2 (%95 GA: -29,92, -1,27) olup, bu HYQVIA'nın plaseboya olan üstünlüğünü göstermektedir.

161505 Numaralı Çalışma (ADVANCE-3):

161505 numaralı çalışma, daha önce gerçekleştirilen 161403 numaralı çalışmada HYQVIA tedavisi (veya plasebo) almış olan KİDP'li erişkin hastalarda, HYQVIA'nın subkutan uygulamasını değerlendiren faz 3b, uzun dönemli, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmanın birincil amacı, bu hasta popülasyonunda HYQVIA'nın uzun dönem güvenliliği, tolere edilebilirliği ve (yalnızca inceleme amaçlı olarak) etkililiği hakkında veri toplamaktır. Bu çalışmaya, 161403 numaralı çalışmanın birinci dönemini KİDP kötüleşmesi yaşamadan tamamlayan hastalar dahil edilmiştir. 161403 numaralı çalışmayı tamamlayan ve 161505 çalışmasına katılım kriterlerini karşılayan toplam 85 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve tedavi almıştır. HYQVIA'ya maruz kalma süresi ortalama 31,1 ay olarak bildirilmiştir (aralık: 0 ila 77,3 ay). Toplam maruz kalma süresi

219,9 hasta-yılı olarak hesaplanmıştır. Güvenlilik sonuçları, HYQVIA'nın bilinen güvenlilik profilini doğrulamış ve yeni bir güvenlilik endişesi ortaya koymamıştır. Değerlendirilebilen 77 hastanın 10'unda çalışma süresince KİDP nüksü görülmüştür. Altı aylık ve yıllık nüks oranları sırasıyla 0,023 ve 0,045 olarak belirlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

PİY

Pivot çalışmalarda, HYQVIA, 48,66 hasta yılına tekabül eden genel güvenlilik deneyimi ile 3,3 yıla kadar tedavi edilmiş olan 24 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Dahil edilen 13 hastanın yaşları 4 ile 12 arasında ve 11 hastanın yaşları 12 ile 18 arasındadır ('Klinik etkililik ve güvenlilik' Bölümünde tanımlandığı şekilde). HYQVIA'nın farmakodinamik etkileri veya etkililiği ve güvenliliği açısından pediyatrik hastalar ile yetişkinler arasında kayda değer hiçbir farklılık gözlemlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Tıbbi ürün, daha önce immünoglobulin tedavisi almış pediyatrik hastalarda yapılan Faz 4, kontrollü olmayan, çok merkezli bir çalışmada 42 pediyatrik hastada (2 ila <18 yaş) değerlendirilmiştir. PİY'li pediatrik hastalarda yeni bir güvenlilik endişesi tanımlanmamıştır.

Pediyatrik kullanıma dair bilgiler için (bkz. Bölüm 4.2).

KİDP

HYQVIA, KİDP'li çocuk veya adolesan hastalar (0 ile 18 yaş arası) için klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

HYQVIA'nın PİY hastalarına subkutan yolla uygulanmasını takiben, hastanın dolaşımında zirve serum IgG seviyelerine yaklaşık 3 ile 5 gün sonra ulaşılmaktadır.

IgG ve IgG kompleksleri, retiküloendotelyal sistem hücrelerinde parçalanmaktadır.

PİY

HYQVIA'nın farmakokinetiği (FK), 12 yaş ve üzeri PİY hastalarında klinik bir çalışmada (160601, 160602 ve 160603) değerlendirilmiştir. PİY klinik araştırmalarından edilen veriler, serum IgG çukur düzeylerinin 3 veya 4 haftalık aralıklarla verilen ve 320 - 1000 mg/kg vücut ağırlığı/4 hafta olarak belirtilen doz alımı rejimleri ile sürdürülebildiğini göstermektedir.
Farmakokinetik sonuçları, aynı çalışmada elde edilen intravenöz %10 IG uygulaması verileri ile karşılaştırılarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3: %10 IG Intravenöz Uygulaması ile Karşılaştırıldığında HYQVIA'nın Farmakokinetik Parametreleri

Parametre	HYQVIA Medyan Değeri (%95 GA) N=60	%10 IVIG Medyan (%95 GA) N=68
C_{maks} [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)
EAA / hafta [g*gün/L]	90,52 (83,8 – 98,4)	93,9 (89,1 – 102,1)
T_{maks} [gün]	5,0 (3,3 – 5,1)	0,1 (0,1 – 0,1)
Belirgin klerens veya klerens [mL/kg/gün]	1,6 (1,4 – 1,79)	1,4 (1,2 – 1,4)
Terminal yarılanma ömrü [gün]	45,3 (41,0 – 60,2)	35,7 (32,4 – 40,4)

KİDP

HYQVIA'nın tam farmakokinetik profili, 18 yaş ve üzeri KİDP hastalarında klinik çalışma (161403) sırasında değerlendirilmemiştir. Çalışma boyunca sadece toplam IgG'nin serum dip seviyeleri değerlendirilmiştir. Genel olarak, HYQVIA ile tedavi dönemleri boyunca, toplam IgG'nin serum dip seviyeleri stabil kalmıştır. Nüks geliştiren ve IVIg'ye geçen gönüllülerde (n=6), toplam IgG'nin serum dip seviyeleri HYQVIA veya IVIg ile tedavi dönemleri boyunca stabil görünmektedir.

KİDP'de toplam IgG'nin medyan serum dip seviyeleri, PİY'dekinden yaklaşık olarak %40 daha yüksektir.

Emilim:
HYQVIA'nın subkutan uygulanmasının ardından kullanıcının dolaşımında pik (tepe) serum IgG seviyelerine yaklaşık 3 - 5 günde ulaşılır.

Dağılım:
HYQVIA'nın medyan maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) 12 yaş ve üzeri hastalarda 15,5 g/L (%95 güven aralığı 14,5 – 17,1 g/L) olarak bulunmuştur.

EAA (eğri altındaki alan) ise 12 yaş ve üzeri hastalarda 90,52 g*gün/L (%95 güven aralığı 83,8 – 98,4 g*gün/L) olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:
IgG ve IgG komplekslerinin retiküloendotelyal sistemde yıkılması beklenir.

Eliminasyon:
HYQVIA'nın terminal yarı ömrü 12 yaş ve üzeri hastalarda 45,3 gündür (%95 güven aralığı 41,0 – 60,2 gün). Bununla birlikte, bu süre başlangıca göre düzeltilmemiş toplam IgG seviyelerinden elde edilmiştir ve gerçek eliminasyon yarı ömrünün çok daha kısa olması beklenmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Primer immün yetmezlik hastalarında intravenöz ve subkutan uygulamayı takiben IgG'nin

farmakokinetiğinin doz doğrusallığı tam olarak değerlendirilmemiştir. Farmakokinetik, birinci dereceden absorpsiyon (subkutan ürünleri için) ve doğrusal eliminasyona sahip iki bölmeli bir modelle iyi karakterize edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

PİY

HYQVIA ile yürütülen klinik çalışmada plazma IgG çukur düzeylerinde yetişkin hastalar ve pediyatrik hastalar arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

KİDP

HYQVIA, KİDP'li çocuk veya adolesan hastalar (0 ile 18 yaş arası) için klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünoglobulinler, insan vücudunun normal bileşenleridir.

%10 IG'nin güvenliliği pek çok klinik dışı çalışma ile gösterilmiştir. Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi ve toksisite çalışmalarına dayanarak insanlara yönelik hiçbir özel risk olmadığını ortaya koymaktadır. Heterolog proteinlere karşı gelişen antikorların indüklenmesi ve etkileşmesi nedeniyle, hayvanlarda tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite ve üreme üzerindeki toksisite çalışmalarının yapılması olanaklı değildir.

rHuPH20 karsinojenik veya mutajenik potansiyelinin değerlendirildiği uzun süreli hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. rHuPH20'ye ve türe spesifik hiyalüronidaza bağlanan antikorlara maruz kalan fare, tavşan ve sinomolgus maymunlarında fertilite üzerinde advers reaksiyon gözlenmemiştir. Hiyalüronidaza karşı antikor üretmek üzere immünize edilmiş erkek ve dişi kobay farelerinde geri dönüşlü infertilite gözlenmiştir. Ancak hiyalüronidaza karşı gelişen antikorlar fare, tavşan, koyun veya sinomolgus maymunlarının immünizasyonundan sonra üremeyi etkilememiştir. rHuPH20'ye bağlanan antikorların insan fertilitesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

İnsan normal immünoglobulini (%10 IG) flakonu
Glisin
Enjeksiyonluk su
Rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20) flakonu
Sodyum klorür

Sodyum fosfat dibazik
İnsan albumini
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) disodyum
Kalsiyum klorür
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 - 8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

Bu tıbbi ürün, +8°C'nin üzerindeki ancak +25°C'nin altındaki sıcaklıklarda en fazla 3 ay süreyle saklanabilir. Oda sıcaklığında saklandıktan sonra tekrar buzdolabına konulmamalıdır. Son kullanma tarihi geçmiş ürün veya oda sıcaklığında saklandığı durumda 3 aylık sürenin sonunda imha edilmelidir (hangisi önce gerçekleşir ise).

Flakonları ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İnsan normal immünoglobulini (%10 IG) flakonu:
Tıpalı (bromobutil kauçuk) flakon içerisinde (Tip I cam) 25 mL'lik çözelti.

Rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20) flakonu:
Tıpalı (klorobutil kauçuk) flakon içerisinde (Tip I cam) 1,25 mL'lik çözelti.

Ambalaj büyüklüğü:
Çift flakon içeren ambalaj içinde bir %10 IG flakonu ve bir rHuPH20 flakonu.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tıbbi ürün, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Mikrodalga fırınlar dahil olmak üzere ısıtıcı cihazlar kullanılmamalıdır.

%10 IG, berrak veya hafif opalesan, renksiz veya açık sarı renkte bir çözeltidir. rHuPH20, berrak ve renksiz bir çözeltidir.

Tıbbi ürün 2 flakondan oluşmaktadır. Uygulamadan önce her flakon partiküllü madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Çalkalamayınız.

HYQVIA'nın bileşenlerini uygulama öncesinde karıştırmayınız.

rHuPH20'ı flakonlardan çekmek için hava yollu flakon erişim cihazları kullanmayınız.

HYQVIA'yı hazırlarken ve uygularken aseptik teknik kullanınız. İnfüzyonun gerekli dozunu elde etmek için tıbbi ürün %10 IG'nin veya rHuPH20'nın birden fazla flakonunun gerekli olduğu durumlarda, %10 IG ve/veya rHuPH20, uygulama öncesinde uygun çözelti kaplarında ayrı olarak hazırlanmalıdır. Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Ltd. Şti. Levent-Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(NUMARALARI)

2018/622

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: