

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 10 g/100 mL SC Kullanım İçin İnfüzyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

HYQVIA, biri insan normal immünoglobulini (%10 İmmüglobulin 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 (IG) 100 mg*

* En az % 98 immünoglobulin G (IgG) saflıkta.

Her bir 100 mL'lik flakon 10 g insan normal immünoglobulini içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık veriler):

IgG1 ≥ % 56,9

IgG2 ≥ % 26,6

IgG3 ≥ % 3,4

IgG4 ≥ % 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 U

*Rekombinant insan hiyalüronidazı, 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 çözeltilidir. Rekombinant insan hiyalüronidazı, berrak ve renksiz bir çözeltilidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

- Antikor üretim bozukluğunun görüldüğü primer immün yetmezlik sendromları (bkz. Bölüm 4.4).
- Profilaktik antibiyotiklerin başarısız olduğu veya kontrendike olduğu kronik lenfositik lösemi (CLL) hastalarındaki hipogammaglobulinemi ve rekürren bakteriyel enfeksiyonlar.
- Multipl miyelom (MM) hastalarındaki hipogammaglobulinemi ve rekürren bakteriyel enfeksiyonlar.
- Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu öncesinde veya sonrasında hipogammaglobulinemi (HSCT).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Replasman tedavisi immün yetmezlik tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Antikor üretim bozukluğunun görüldüğü primer immün yetmezlik sendromlarında hipogammaglobulineminin dokümente edilmesi ve ilk 3 uygulamanın hastane şartlarında yapılması koşulu gerekmektedir.

Multipl miyelom, kronik lenfositik lösemi ve allojenik kök hücre nakli sonrası gibi sekonder immün yetmezlik sendromlarında, subkutan uygulamanın, kanama riski taşıyabilmesi nedeniyle kalitatif ve/veya kantitatif trombosit bozukluğu/hemorajik diyatez olmadığının gösterilmesi gerekmektedir.

Pozoloji

Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Replasman tedavisi

Bu tıbbi ürün subkutan yolla uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde dozun farmakokinetik ve klinik yanıtı bağılı olarak her hasta için bireyselleştirilmesi gerekebilir. Aşağıdaki doz rejimi bir kılavuz olarak verilmektedir.

Daha önce immünoglobulin tedavisi almamış olan hastalar:

6 g/L'lik bir çukur düzeyine ulaşmak için gerekli doz, 0.4-0.8 g/kg/ay'dır. Kararlı durum seviyelerini idame ettirecek doz aralığı, 2 ile 4 hafta arasında değişir.

Çukur düzeyleri ölçülmelidir ve enfeksiyon insidansı ile bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon oranını azaltmak için dozu artırmak ve daha yüksek 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 olarak uygulanan immünoglobulin ile tedavi edilen hastalar:

İmmünoglobulinin intravenöz uygulamasından doğrudan geçiş yapan hastalar için veya referans olabilecek bir intravenöz immünoglobulin dozunu daha önce almış hastalar için, tıbbi ürün, daha önceki intravenöz immünoglobulin tedavisi ile aynı dozda ve aynı sıklıkta uygulanmalıdır. Hastalara daha önce 3 haftalık bir doz alımı rejimi uygulanmış ise, aralığın 4 haftaya artırılması, aynı haftalık eş değerlerin uygulanmasıyla gerçekleştirilebilir.

Daha önce subkutan olarak uygulanan immünoglobulin ile tedavi edilen hastalar:

Halihazırda subkutan olarak immünoglobulin uygulanan hastalar için, başlangıçtaki aylık HYQVIA dozu, subkutan tedavi için olanla aynıdır, ancak 3 veya 4 haftalık aralığa göre ayarlanabilir.

HYQVIA'nın ilk infüzyonu, daha önceki immünoglobulin ile son tedaviden bir hafta sonra verilmelidir.

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.

Uygulama şekli:

- Bu tıbbi ürün yalnızca subkutan kullanım içindir, intravenöz olarak uygulamayınız.
- Uygulamadan önce HYQVIA'nın iki bileşenini de renk değişimi ve partiküllü madde açısından görsel olarak inceleyiniz.
- Kullanmadan önce buzdolabındaki ürünün oda sıcaklığına gelmesine izin veriniz. Mikrodalga fırınlar dahil ısıtıcı cihazlar kullanmayınız.
- Çalkalamayınız.

- Bu tıbbi ürün iki flakondan oluşmaktadır. Bu tıbbi ürünün bileşenlerini karıştırmayınız.

Her %10 IG flakonu, aşağıdaki tabloda belirtildiği üzere, karşılık gelen uygun miktarda rekombinant insan hiyalüronidazı ile birlikte sunulur. %10 IG flakonunun tüm içeriğinin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, rekombinant insan hiyalüronidazı flakonunun tüm içeriği uygulanmalıdır. Tıbbi ürünün her iki bileşeni aynı iğne yoluyla birbiri ardına uygulanmalıdır; aşağıda tarif edildiği şekilde rekombinant insan hiyalüronidazı ile başlanmalı, ardından %10 IG uygulanmalıdır.

| HYQVIA uygulama çizelgesi | | |
|---|---|-------------------|
| Rekombinant insan hiyalüronidazı | %10 insan normal immünoglobulini | |
| Hacim (mL) | Protein (gram) | Hacim (mL) |
| 1.25 | 2.5 | 25 |
| 2.5 | 5 | 50 |
| 5 | 10 | 100 |
| 10 | 20 | 200 |
| 15 | 30 | 300 |

HYQVIA dahil olmak üzere immunoglobulinlerin subkutan uygulaması sırasında veya uygulama sonrasında infüzyon bölgesinde sızıntı meydana gelebilir. Bu durumda daha uzun iğnelerin ve/veya birden fazla infüzyon bölgesinin kullanılması değerlendirilmelidir. İğne boyutu ile ilgili değişiklikler tedaviyi uygulayan hekimin gözetiminde yapılmalıdır.

Subkutan HYQVIA infüzyonunun evde tedavi olarak kullanılması durumunda, tedavi, hastalara evde tedavi konusunda kılavuzluk etmekte deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. Hastalara 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, dört haftaya kadarlık aralıklarla bir veya iki bölgeye tam terapötik doz uygulanması için kullanılabilir. 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 kaçırmaması durumunda, en kısa zamanda kaçırılan doz uygulanmalı ve geçerli olan planlanmış tedaviye devam edilmelidir.

%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 gerekebilir. Ancak, eğer daha yavaş akış hızı kabul edilebilirse, daha küçük iğne boyutları kullanılabilir. 1.25 mL'lik rekombinant insan hiyalüronidazı flakon hacminde, tıpanın zorlanmasının veya tıkanmanın önlenmesi için flakonun içeriği çekilirken 18-22 gauge iğne kullanılmalıdır; diğer tüm flakon hacimlerinde, flakonun içeriğini çekerken iğne veya iğnesiz bir cihaz kullanılabilir.

Tıbbi ürünün önerilen infüzyon bölgesi/bölgeleri orta ve üst karın ve kalçalardır. İki bölgenin kullanılması durumunda iki infüzyon bölgesi vücudun karşılıklı taraflarında 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.

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

İlk olarak, rekombinant insan hiyalüronidazı çözeltisinin tam dozu infüzyon bölgesi başına 1 ila 2 mL/dakika hızda veya tolere edildiği düzeyde infüze edilmelidir. Rekombinant insan hiyalüronidazından sonra 10 dakika içinde aynı subkutan iğne seti ile bölge başına tam doz %10 IG infüze edilmelidir.



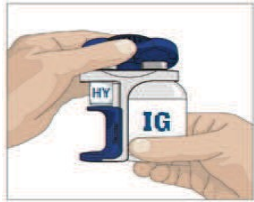
%10 IG için infüzyon bölgesi başına aşağıdaki infüzyon hızları önerilmektedir:

| Aralık/Dakika | < 40 kg hastalar | | ≥ 40 kg hastalar | |
|----------------|---|---|---|---|
| | İlk İki İnfüzyon (mL/saat/infüzyon bölgesi) | Sonraki 2-3 İnfüzyon (mL/saat/infüzyon bölgesi) | İlk İki İnfüzyon (mL/saat/infüzyon bölgesi) | Sonraki 2-3 İnfüzyon (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.

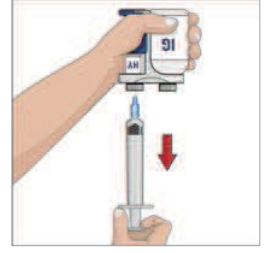
Tıbbi ürünü nasıl kullanacağımız konusunda talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Subkutan uygulama için talimatlar: Hastaları aşağıdaki işlemleri yapması için bilgilendiriniz:

| | |
|---|---|
| <p>1. HYQVIA'yı kutudan çıkarınız:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flakonların oda sıcaklığına erişmesini sağlayınız. Bu süre 60 dakika kadar sürebilir. Mikrodalga fırınlar dahil olmak üzere ısıtıcı cihazlar kullanılmamalıdır. • HYQVIA'yı ısıtmayınız veya çalkalamayınız. • <i>Kullanmadan önce her HYQVIA flakonunu kontrol ediniz:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Son kullanma tarihi: Son kullanma tarihi sonrasında kullanmayınız. • Renk: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekombinant insan hiyalüronidazı berrak ve renksiz olmalıdır. ○ %10 insan normal immünoglobulini berrak ve renksiz veya açık sarı olmalıdır. ○ Sıvılardan biri bulanık ise veya parçacık içeriyorsa, kullanmayınız. • Kapak: İki flakondan oluşan ambalaj üzerinde koruyucu kapak bulunur. Kapağı yoksa ürünü kullanmayınız. | |
| <p>2. Tüm malzemeleri bir araya getiriniz:</p> <p>İnfüzyonunuz için tüm malzemeleri hazır ediniz. Bu malzemeler aşağıdakileri içerir: HYQVIA'nın iki flakondan oluşan ambalajı (ambalajları), infüzyon malzemeleri (subkutan iğne seti, çözelti kabı (torba veya enjektör), steril şeffaf bandaj ve bant, pompa tüpleri, transfer cihazları, enjektörler, gazlı bez ve bant), keskin cisimler için kap, pompa ve tedavi kayıt defteri ve gerekli olabilecek diğer malzemeler.</p> |  |
| <p>3. Temiz bir çalışma alanı hazırlayınız.</p> | |
| <p>4. Ellerinizi yıkayınız:</p> <p>Ellerinizi iyice yıkayınız. Bir araya getirilen tüm malzemeleri yerleştiriniz ve bu malzemeleri sağlık mesleği mensubunuzun verdiği talimata uygun olarak açınız.</p> |  |
| <p>5. İki flakondan oluşan HYQVIA ambalajını (ambalajlarını) açınız:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flakon tıpa ortaya çıkacak şekilde mavi koruyucu kapakları kaldırınız. • Talimat verilmiş ise alkollü ped ile her bir flakon tıpasını silerek HYQVIA'nın rekombinant insan hiyalüronidazı bileşenini transfer etmeye hazırlanınız ve kurumaya bırakınız (en az 30 saniye süreyle). |  |

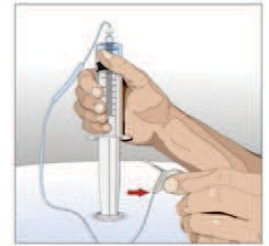
6. Rekombinant insan hiyalüronidazı flakonunu (HY) hazırlayınız:

- Daha küçük olan steril enjektörü ambalajından çıkarınız ve hava yollu olmayan sivri uca veya iğneye (cihaza) bağlayınız.
- Pistonu geri çekiniz, daha küçük enjektörü HY flakonundaki (flakonlarındaki) rekombinant insan hiyalüronidazı miktarına eşit miktarda hava ile doldurunuz.
- İğnenin/hava yollu olmayan transfer cihazının kapağını kaldırınız.
- İğnenin / hava yollu olmayan transfer cihazının ucunu flakon tıpasının ortasına sokunuz ve düz olarak aşağıya çekiniz. Havayı flakonun içine itiniz.
- İğne / hava yollu olmayan transfer cihazı flakonda kalacak şekilde flakonu baş aşağı çeviriniz. Enjektörün ucu yukarı dönük olacaktır.
- Rekombinant insan hiyalüronidazının tüm içeriğini enjektöre çekiniz.
- Dozunuz için birden fazla rekombinant insan hiyalüronidazı flakonu gerekli ise 6. adımı tekrarlayınız.
- Mümkünse, IgG dozunun tümü için gerekli olan tüm rekombinant insan hiyalüronidazını aynı enjektörde birleştiriniz.
- Enjektör ucunu yukarı doğru tutunuz ve parmağınızla enjektöre hafifçe vurarak hava kabarcıklarını ortadan kaldırınız. Kalan havayı çıkartmak için yavaş ve dikkatli bir şekilde pistonu itiniz.

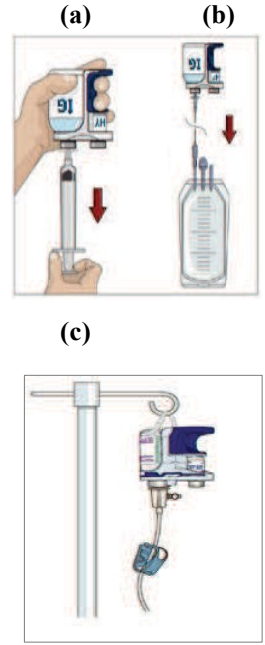


7. Rekombinant insan hiyalüronidazı (HY) ile iğne setini hazırlayınız:

- Rekombinant insan hiyalüronidazı ile dolu enjektörü subkutan iğne setine bağlayınız.
- Havayı çıkarmak için daha küçük enjektörün pistonunu itiniz ve subkutan iğne setini iğne kanatlarına dek rekombinant insan hiyalüronidazı ile doldurunuz.
- *Not:* Sağlık mesleği mensubunuz, “Y” konektörünün (birden fazla infüzyon yeri için) veya başka iğne seti düzeniğinin kullanılmasını önerebilir.

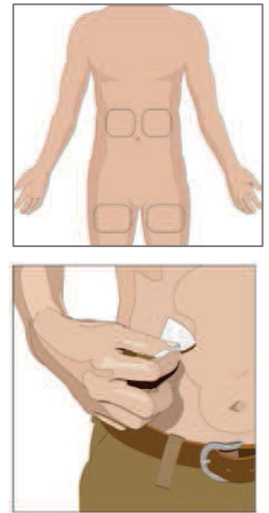


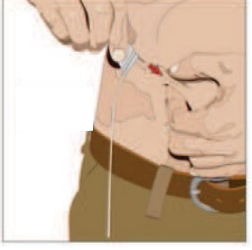
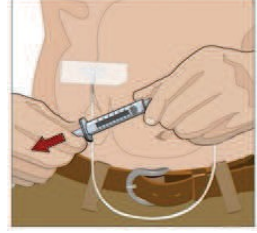
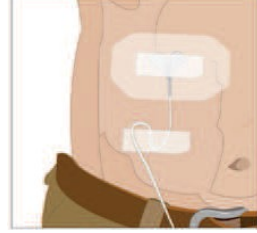
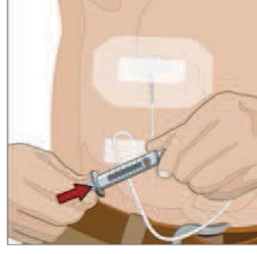
8. **%10 insan normal immüoglobulini flakonunu hazırlayınız:**
- Talimat verilmiş ise alkollü ped ile her flakon tıpasını silerek HYQVIA'nın %10 immüoglobulin bileşenini transfer etmeye hazırlanınız ve kurumaya bırakınız (en az 30 saniye süreyle).
 - HYQVIA'nın %10 insan normal immüoglobulini aşağıdaki şekillerde infüze edilebilir:
 - Kullanılacak pompaya bağlı olarak sağlık mesleği mensubunuzun talimatını verdiği şekilde flakonları daha büyük bir enjektörde **(a)** veya bir infüzyon torbasında **(b)** birleştirerek veya
 - doğrudan IG flakonundan **(c)**. Hava yollu pompanın tüpünün sivri ucunu veya sivri ucu ve hava yollu iğneyi %10 insan normal immüoglobulini flakonuna (flakonlarına) sokunuz. Uygulama pompası tüplerini doldurunuz ve rekombinant insan hiyalüronidazı uygulanana dek bir kenara koyunuz.
 - Tam bir doz için birden fazla flakon gerekirse, ilk flakon tam olarak uygulandıktan sonra daha sonraki flakonları deliniz.

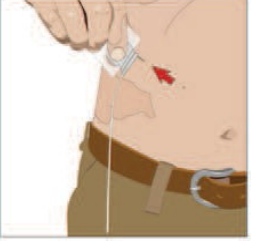


9. **Pompayı hazırlayınız:**
Pompanın hazırlanması için üretici talimatlarını uygulayınız.

10. **İnfüzyon yerini hazırlayınız:**
- Karnın orta - üst bölgesinde veya uylukta infüzyon yeri (yerleri) seçiniz. İnfüzyon yeri lokasyonları için resme bakınız.
 - 600 mL üzerindeki dozlar için iki bölgeye infüzyon uygulama talimatı almış iseniz vücudun karşılıklı iki tarafından infüzyon yeri seçiniz.
 - Kemikli bölgeleri, gözle görünür kan damarlarını, yara izlerini ve iltihaplı veya enfekte bölgeleri seçmekten kaçınınız.
 - Daha sonraki infüzyonlarda vücudun karşılıklı iki tarafından seçilen infüzyon yerlerini dönüşümlü kullanınız.
 - Sağlık mesleği mensubunuz talimat vermiş ise infüzyon yerini (yerlerini) alkollü ped ile temizleyiniz. Kendiliğinden kurumaya bırakınız (en az 30 saniye süreyle).



| | |
|---|--|
| <p>11. İğneyi sokunuz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İğnenin kapağını çıkarınız. Derinin en az 2 – 2.5 cm'lik bir kısmını sıkıca tutup iki parmak arasında sıkıştırınız. • Subkutan iğnenin kanatlarına kadar olan kısmının tamamını hızlı bir hareket ve 90 derecelik bir açı ile doğrudan deriye sokunuz. İğnenin kanatları derinin üzerine düz şekilde gelmelidir. • Steril bant ile iğneyi yerine tutturunuz. • İkinci bir infüzyon yeriniz varsa bu adımı tekrarlayınız. | <p>Deriye 90 derecelik bir açı ile</p>  |
| <p>12. Sağlık mesleği mensubunuz talimat vermiş ise infüzyona başlamadan önce subkutan iğnenin uygun şekilde yerleştirilip yerleştirilmediğini kontrol ediniz.</p> |  |
| <p>13. Subkutan iğneyi deriye tutturunuz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subkutan iğnenin üzerine steril şeffaf bir bandaj koyarak iğneyi (iğneleri) yerine tutturunuz. • İnfüzyon boyunca yerinden çıkmaması veya sızıntı yapmaması için infüzyon yerini (yerlerini) ara sıra kontrol ediniz. |  |
| <p>14. Önce rekombinant insan hiyalüronidazı infüzyonunu uygulayınız:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekombinant insan hiyalüronidazı içeren daha küçük enjektörün pistonunu her infüzyon yeri için yaklaşık 1-2 mL/dakika başlangıç hızında yavaşça itiniz ve tolere edildiği takdirde hızı artırınız. • Bir pompa kullanılıyorsa, her infüzyon yeri için 1-2 mL/dakika başlangıç hızında rekombinant insan hiyalüronidazı infüze edecek şekilde pompayı hazırlayınız ve tolere edildiği takdirde hızı artırınız. |  |
| <p>15. %10 insan normal immüoglobulini uygulayınız:</p> <p>Daha küçük enjektörün (rekombinant insan hiyalüronidazı) tüm içeriği infüze edildikten sonra enjektörü subkutan iğne setinin göbeğinden çıkarınız.</p> <p>%10 insan normal immüoglobulini içeren pompa tüplerini veya daha büyük enjektörü subkutan iğne setine bağlayınız.</p> <p>Sağlık mesleği mensubunuzun reçetelediği hızlarda %10 insan normal immüoglobulini pompayla uygulayınız ve infüzyona başlayınız.</p> | |

| | |
|---|---|
| <p>16. Sağlık mesleği mensubunuz talimat vermiş ise infüzyon tamamlandığında pompa tüplerini su ile temizleyiniz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sağlık mesleği mensubunuz talimat vermiş ise, %10 insan normal immüoglobulinini iğne kanatlarına dek itirmek için bir salin torbasını/su ile temizleme enjektörünü pompa tüplerine/iğne setine bağlayınız. | |
| <p>17. Subkutan iğne setini çıkarınız:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tüm yanlardaki sargıları gevşeterek iğne setini çıkarınız. • Subkutan iğne kanatlarını düz yukarıya ve dışarıya çekiniz. • Subkutan iğnenin uygulandığı bölgenin üzerine küçük bir gazlı bez parçasını nazıkçe bastırınız ve koruyucu sargı ile kapatınız. • İğneyi (iğneleri) keskin malzeme için olan kaba atınız. <ul style="list-style-type: none"> o Kap ile verilen talimatları kullanarak keskin malzemeler için olan kabı atınız veya sağlık mesleği mensubunuz ile temasa geçiniz. |  |
| <p>18. İnfüzyonu kaydediniz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HYQVIA flakondan, üzerinde ürünün seri numarası ve son kullanma tarihi olan kendinden yapışkanlı etiketi çıkartınız ve tedavi kayıt defterinize yapıştırınız. • İnfüzyon tarihini, zamanını, dozunu, infüzyon bölgesini (bölgelerini) (infüzyon bölgelerinin dönüşümlü kullanılmasına yardımcı olması için) ve her infüzyon sonrasındaki reaksiyonları kaydediniz. • Sağlık mesleği mensubunuzun talimatını verdiği şekilde flakondaki kullanılmamış ürünü ve tek kullanımlık malzemeleri atınız. • Talimat verildiği şekilde hekiminizin takibinde kalınız. | |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Intravenöz immünglobulin tedavisi alan hastalarda, özellikle sukroz 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.

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

Hiyalüronidaza veya rekombinant insan hiyalüronidazına 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 immünooglobulini alan hastalarda veya nadiren insan normal immünooglobulin 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 immünooglobulini almamış hastalar, bir başka üründen 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.

%10 IG'ye karşı aşırı duyarlılık

Gerçek anlamda aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrekdir. Bu reaksiyonlar, özellikle anti-IgA

antikorlarının eşlik ettiği hastalarda meydana gelebilir ve bu hastalar dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir.

Anti-IgA antikorlarının görüldüğü, subkutan IgG ürünleri ile tedavinin tek seçenek olarak kaldığı hastalar, yalnızca yakın 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.

- Hastanın alerjik reaksiyon gösterme riski yüksekse, ürün, sadece yaşamı tehdit edici reaksiyonlara yönelik destekleyici bakım mevcutsa uygulanmalıdır.
- Hastalar, anafilaksin/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 immünoglobuline karşı bilinen anafilaktik veya şiddetli aşırı duyarlılık mevcut ise, bu durum hasta kayıtlarına işlenmelidir.

Rekombinant insan hiyalüronidazına 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.

Rekombinant insan hiyalüronidazının immünojenisitesi

Klinik çalışmalarda HYQVIA alan hastalarda rekombinant insan hiyalüronidazı bileşenine karşı nötralize edici olmayan antikorların geliştiği bildirilmiştir. Bu tür antikorların erişkin erkek testislerinde, epididimiste ve spermde eksprese edildiği bilinen endojen PH20 ile çapraz reaksiyona girme ihtimali mevcuttur. Bu antikorların insanlarda klinik anlamlılıklarının olup olmadığı bilinmemektedir.

Tromboembolizm

İmmünoglobulin kullanımı ile miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar ilişkilendirilmiştir. Hastalar immünoglobulin kullanmadan önce yeterince sıvı tüketmelidir. 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

İmmüoglobulin 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. İmmüoglobulin ürün kullanan hastalar, hemolizin klinik belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir.

Akut böbrek yetmezliği

Özellikle sukroz içeren ürünler olmak üzere (HYQVIA sukroz içermemektedir) intravenöz immüoglobulin tedavisi alan hastalarda şiddetli böbrek advers olayları bildirilmiştir.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

İntravenöz ve subkutan immüoglobulin tedavisi ile ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun meydana geldiği bildirilmiştir; semptomlar, genellikle immüoglobulin 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. İmmüoglobulin tedavisinin sonlandırılması, AMS'nin birkaç gün içerisinde sekel bırakmaksızın remisyonu ile sonuçlanabilir. Beyin omurilik sıvısı çalışmaları, ağırlıklı olarak granülositik serilerden mm³ başına birkaç bin hücreye ulaşan pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye ulaşan yükselmiş protein seviyeleri açısından sıklıkla pozitifdir.

AMS, yüksek dozda (2g/kg) intravenöz immüoglobulin 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.

Viral güvenlik

İnsan normal immüoglobulini ve insan serum albümini (rekombinant insan hiyalüronidazının stabilizörü) insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler arasında, donörlerin seçimi, spesifik enfeksiyon göstergeleri için bireysel bağışların ve plazma havuzlarının takibi ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim aşamalarının kullanılması yer almaktadır. Buna rağmen insan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tam olarak ortadan kaldırılamayabilir. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer hastalık etkenleri için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ve hepatit A virüsü (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.

İmmüoglobulinlerle hepatit A ya da parvovirüs B19 bulaşmasının görülmemesiyle ilgili güven verici nitelikte klinik deneyim mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenilirliğe önemli bir katkısının bulunduğu kabul edilmektedir.

Hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için bir hastaya HYQVIA her uygulandığında, ürünün adı ve seri numarasının kayıt edilmesi önemle

tavsiye edilir.

HYQVIA'nın içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler
HYQVIA şeker içermez. %10 IG bileşeni, eser miktarda sodyum içerir. Rekombinant insan hiyalüronidazı, yaklaşık azami günlük doz 120 mg ile mL başına 4.03 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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 tayanlerde yanlış pozitif okumalara neden olabilir; bu durum ürünün infüzyonundan sonra haftalar boyunca devam edebilir.

Pediyatrik popülasyon

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşılı

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 çocuklar için geçerlidir.

Geriatrik popülasyon:

Sıralanan etkileşimler 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. İmmüoglobulin ürünlerinin plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmüoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik seyrinde veya fetüs ve yenidoğan bebek üzerinde olumsuz etkilerin görülmesi beklenmez.

Farelerde ve tavşanlarda rekombinant insan hiyalüronidazı ile gelişim ve üreme toksikolojisi çalışmaları yürütülmüştür. Gebelik ve fetal gelişim üzerindeki hiçbir advers etki anti-rHuPH20 antikoları ile ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmalarda, rekombinant insan hiyalüronidazına karşı annede gelişen antikolar, uterusu veya anne karnında yavrulara geçmiştir. HYQVIA'nın rekombinant insan hiyalüronidazı bileşenine karşı gelişen antikoların 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

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

Üreme yeteneği / fertilité

HYQVIA'nın üreme yeteneği üzerindeki etkileri açısından henüz hiçbir klinik güvenlilik verisi mevcut değildir.

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HYQVIA ile ilişkili bazı advers reaksiyonlar nedeniyle araç ve makine kullanma yetisi kötüleşebilmektedir. Tedavi sırasında advers reaksiyonlar gösteren hastalar araç veya makine kullanmadan önce bu reaksiyonların düzelmesini beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

HYQVIA ile en fazla sıklıkta bildirilen advers reaksiyonlar, lokal reaksiyonlar olmuştur. En fazla sıklıkta bildirilen sistemik advers reaksiyonlar, baş ağrısı, yorgunluk ve yüksek ateştir. Bu advers reaksiyonların çoğunluğu hafif-orta şiddette olmuştur.

İnsan normal immünoglobulini

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).

İmmünoglobulin ürünlerin IV ve SC uygulanması ile miyokard infarktüsü, felç, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar seyrek de olsa gözlemlenmiştir.

Rekombinant insan hiyalüronidazı

Subkutan olarak uygulanan sıvıların veya tıbbi ürünlerin dağılımı ve emilimi açısından benzer formülasyonlarda rekombinant insan hiyalüronidazının 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.

Rekombinant insan hiyalüronidazına karşı gelişen antikorlar

Asıl çalışmaya katılan 83 gönüllünün 13'ünde, klinik çalışma süresince en az bir kez rekombinant insan hiyalüronidazına (rHuPH20) bağlanabilen bir antikor gelişmiştir. Bu antikorlar, rekombinant insan hiyalüronidazını nötr hale getirememiştir. Advers reaksiyonlar ile anti-rHuPH20 antikorlarının varlığı arasında hiçbir geçici ilişkilendirme gösterilememiştir. Rekombinant insan hiyalüronidazına karşı antikor gelişen hastalarda advers reaksiyonların insidansında veya şiddetinde hiçbir artış görülmemiştir.

Advers reaksiyonların listesi

HYQVIA'nın güvenliliği, 3.202 infüzyon uygulanan primer immün yetmezliği bulunan 124 farklı hasta ile yürütülen 4 klinik çalışmada (160602, 160603, 160902 ve 161101) değerlendirilmiştir.

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

İnfüzyon başına sıklık düzeyleri aşağıdaki kurala göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın (≥ 10), yaygın ($\geq 100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 10000 - < 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

HyQvia ile Görülen Advers Reaksiyonların (ADR) Sıklığı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Kusma, bulantı, abdominal ağrı (üst ve alt abdominal ağrı ve hassasiyet dahil), diyare
Yaygın olmayan: Abdominal distansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Lokal reaksiyonlar (bütün)^a: İnfüzyon bölgesinde ağrı (rahatsızlık, hassasiyet, kasık ağrısı dahil)
Yaygın: Lokal reaksiyonlar (bütün): İnfüzyon bölgesinde eritem, infüzyon bölgesinde şişlik (lokal şişlik ve ödem dahil), infüzyon bölgesinde kaşıntı (vulvovajinal kaşıntı dahil)
Yaygın olmayan: Ateş, astenik bozukluklar (asteni, yorgunluk, letarji, halsizlik dahil)
Lokal reaksiyonlar (bütün) – İnfüzyon bölgesinde renk değiştirme, infüzyon bölgesinde morarma (hematom, hemoraji dahil), infüzyon bölgesinde kitle (nodül dahil), infüzyon bölgesinde sıcaklık, infüzyon bölgesinde sertlik, gravitasyonel ödem/genital bölgede şişlik^b (genital bölgede ödem, skrotal ve vulvovajinal bölgede şişlik dahil)
Ödem (periferik ödem, şişlik dahil), üşüme, hiperhidroz
Seyrek: Yanma hissi

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Pozitif Direkt Coombs testi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, müsküloskeletal göğüs ağrısı
Yaygın olmayan: Artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Migren, baş dönmesi
Seyrek: Parestezi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, döküntü (eritematöz papüler döküntü, makülopapüler döküntü dahil), kaşıntı, ürtiker

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, kan basıncında artış

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Hemosiderinüri

^a Aşağıdaki ADR'ler sıralanmamıştır ancak Lokal reaksiyonlar olarak sıklıkları hesaplanmıştır: sıcak basması, infüzyon bölgesinde parestezi.

^b Gravitasyonel ödem/genital bölgede şişlik alt abdominal kadranlara uygulamadan sonra gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda kaydedilen advers reaksiyonlara ek olarak, pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bu reaksiyonların sıklığı bilinmemektedir (mevcut verilerden tahmin edilememektedir)):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Aseptik menenjit

İmmün sistemi hastalıkları: Aşırı duyarlılık

Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki bozukluklar: Grip benzeri hastalık, infüzyon bölgesinde sızıntı

Yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ek olarak, subkutan olarak uygulanan immünoglobulin ürünleri için aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Anafilaktik şok, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon, titreme, taşikardi, hipotansiyon, kızarıklık, solgunluk, periferik soğukluk, dispne, oral parestezi, yüzde şişlik, alerjik dermatit, müsküloskeletal sertlik, enjeksiyon bölgesinde ürtiker, enjeksiyon bölgesinde döküntü, alanin aminotransferaz düzeyinde artış.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Asıl klinik çalışma süresince gözlemlenen lokal reaksiyonlar, infüze edilen yüksek hacimlere bağlı infüzyon yerinde (pek çok infüzyonda mevcuttur) gelişen hafif şişliği içermektedir. Ancak genel olarak bu şişlikler rahatsızlığa neden olmadıkları sürece bir advers reaksiyon olarak değerlendirilmemiştir. Sadece iki lokal advers reaksiyon olgusunda, infüzyon yerinde ağrı ve infüzyon yerinde şişlik şiddetli olmuştur. İki geçici genital ödem olgusu gözlenmiştir. Bu olaylardan biri şiddetli olarak değerlendirilmiştir ve tıbbi ürünün karındaki infüzyon yerinden yayılmasından kaynaklanmıştır.

Klinik çalışma süresince düzelmeyen hiçbir deri değişimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

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 (TUFAM)'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, ekstrasvasküler uygulama için.

ATC kodu: J06BA01

Etki mekanizması

%10 IG bileşeni bu tıbbi ürünün terapötik etkisini sağlar. Rekombinant insan hiyalüronidazı, %10 IG'nin dağılımını ve absorpsiyonunu kolaylaştırır.

İnsan normal immünoglobulini, esas olarak infeksiyon 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 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.

Rekombinant insan hiyalüronidazı, geçici olarak hiyalüronanı depolimerize ederek subkutan dokunun geçirgenliğini artıran insan hiyalüronidazın çözünür bir rekombinant formudur. Hiyalüronan, bağ dokusunun dokuların intersellüler esas maddesinde 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 rekombinant insan hiyalüronidazı lokal olarak işlev göstermektedir. Hiyalüronidazın etkileri geri dönüşlüdür ve subkutan dokunun geçirgenliği 24 ila 48 saat içinde eski haline dönmektedir.

insan hiyalüronidazı

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 HYQVIA ile tedavi edilmiştir. HYQVIA'nın dozu, 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 üç 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.

Asıl Faz 3 çalışmayı tamamlayan 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 yıldır; en uzun maruziyet yetişkinlerde 3.8 yıl ve pediyatrik hastalarda 3.3 yıldır.

Pediyatrik popülasyon:

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.

Pediyatrik kullanıma dair bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

HYQVIA'nın subkutan uygulanmasının ardından kullanıcının dolaşımında pik (tepe) serum IgG seviyelerine yaklaşık 3 - 5 günlük gecikme sonrasında ulaşılır.

HYQVIA'nın klinik araştırmasından edinilen 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.

HYQVIA'nın farmakokinetik özellikleri, yaşları 12 yıl ve üzeri olan ve primer immün yetmezliği bulunan hastalardaki bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Farmakokinetik sonuçları, aynı

çalışmada elde edilen intravenöz %10 IG uygulaması verileri ile karşılaştırılarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

IgG ve IgG kompleksleri, retikuloendotel sistemin hücrelerinde parçalanır.

| %10 IG'nin İntravenöz Uygulanması 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 yarı ömür [gün] | 45.3 (41.0 – 60.2) | 35.7 (32.4 – 40.4) |

Pediyatrik popülasyon

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

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 riski ortaya koymamaktadır. Heterolog proteinlere karşı gelişen antikorların indüklenmesi ve etkileşmesi nedeniyle, hayvanlarda tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite ve üreme üzerindeki toksisite çalışmalarının yapılması olanaklı değildir.

Rekombinant insan hiyalüronidazının karsinojenik veya mutajenik potansiyelinindeğerlendirildiği uzun süreli hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. Rekombinant insan hiyalüronidazına ve türe spesifik hiyalüronidaza bağlanan antikorlara maruz kalan fare, tavşan ve sinomolgus maymunlarında fertilitte üzerinde advers etkileri 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. Rekombinant insan hiyalüronidazına 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

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 - 8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.
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, 50, 100, 200 veya 300 mL'lik çözelti.

Yardımcı madde Rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20) flakonu:
Tıpalı (klorobutil kauçuk) flakon içerisinde (Tip I cam) 1.25, 2.5, 5, 10 veya 15 mL'lik çözelti.

Ambalaj büyüklüğü:
Çift flakon içeren ambalaj içinde bir %10 IG flakonu ve bir rekombinant insan hiyalüronidazı flakonu.

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada bulunmayabilir.

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

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. Rekombinant insan hiyalüronidazı, berrak ve renksiz bir çözeltidir. Uygulamadan önce flakonlar partiküllü

madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Bulanık olan ya da partikül içeren zelteler kullanılmamalıdır.

Çalkalamayınız.

HYQVIA'nın bileşenlerini uygulama öncesinde karıştırmayınız.

Rekombinant insan hiyalüronidazını flakonlardan çekmek için hava yollu flakon erişim cihazları kullanmayınız.

HYQVIA'yı hazırlarken ve uygularken aseptik teknik kullanınız. İnfüzyonun gerekli dozunu elde etmek için tıbbi rn %10 IG'nin veya rekombinant insan hiyalüronidazının birden fazla flakonunun gerekli olduğu durumlarda, %10 IG ve/veya rekombinant insan hiyalüronidazı, uygulama öncesinde uygun zelti kaplarında ayrı olarak hazırlanmalıdır. Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited şirketi
Levent-řiřli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(NUMARALARI)

2018/624

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ:

08.11.2018