

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 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 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 bağıışçılardan 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. Çözelti 4,6-5,1 pH değerine ve 240-300 mOsmol/kg'lık bir ozmolaliteye sahiptir.

Rekombinant insan hiyalüronidazı, berrak ve renksiz bir çözeltilidir. 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 (0-18 yaş) ile yetişkinlerin replasman tedavisi:

- Antikor üretim bozukluğunun görüldüğü primer immün yetmezlik sendromları (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 aşılmasına en az 2 kat artış sağlanamaması.

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.

Pozoloji

Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Bu tıbbi ürün subkutan yolla uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde dozun farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak her hasta için bireyselleştirilmesi gerekebilir. Düşük kilolu ya da kilolu hastalarda vücut ağırlığına bağlı doz düzenlemesi gerekebilir.

Aşağıdaki doz rejimi bir kılavuz olarak verilmektedir.

Primer immün yetmezlikte replasman tedavisi (4.1'de belirtildiği şekilde):

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 infüzyondan bir hafta sonra verilmelidir.

Sekonder immün yetmezlik (4.1'de belirtildiği şekilde):

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir 0,2-0,4 g/kg'dır.

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

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 immünoglobulinlerin 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 zorlanması 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 dağılıma 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 kullanacağınız konusunda talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

İntravenöz immünoglobulin tedavisi alan hastalarda, özellikle şükroz 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 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 immünooglobulin 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.

%10 IG'ye karşı aşırı duyarlılık

Gerçek anlamda aşırı duyarlılık reaksiyonları seyreklerdir. 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 immünoglobulinine 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 antikörlerin geliştiği bildirilmiştir. Bu tür antikörlerin erişkin erkek testislerinde, epididimiste ve spermde eksprese edildiği bilinen endojen PH20 ile çapraz reaksiyona girme ihtimali mevcuttur. Bu antikörlerin insanlarda klinik anlamlılıklarının olup olmadığı bilinmemektedir.

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) antikörlerini içerir. Bu antikörler 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.

Akut böbrek yetmezliği

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

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

İntravenöz ve subkutan immünoglobulin 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 mm³ başına birkaç bin hücreye ulaşan pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye ulaşan yükselmiş protein seviyeleri açısından sıklıkla pozitifdir.

AMS, yüksek dozda (2 g/kg) intravenöz immünoglobulin 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 aşuların (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
HYQVIA şeker içermez.

Sodyum içeriği

%10 IG flakonu esasında sodyum içermez. Rekombinant insan hiyalüronidazı, flakon başına 1,25 mL'de 5,0 mg sodyum içerir.

Bu, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen günlük maksimum doz alımının (2 g) %0,25 ile %3'ü arasına denk gelmektedir.

Serolojik testlerle etkileşim

İmmüoglobulinlerin 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.

İmmüoglobulin ürünlerinin infüzyonları, fungal enfeksiyonların tanısı için β -D-glukanların saptanmasına dayanan tayınlarda 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 aşuları

İmmüoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varicella gibi canlı ve zayıflatılmış (atenüe) virüs aşularının 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. İmmünoglobulin 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. HYQVIA ile ilgili hiçbir yan etki bildirilmemiştir. Dört anne, anti-rHuPH20 bağlayıcı veya nötralize edici antikolar için test edilmiştir ve hiçbir antikor saptanmamıştır.

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

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 / fertilité

HYQVIA'nın üreme yeteneği üzerindeki etkileri açısından henüz hiçbir klinik güvenilirlik 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 rekombinant insan hiyalüronidazının üreme potansiyeli açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilerine işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımındaki etkiler

HYQVIA araç ve makine kullanım yetisini önemsiz oranda etkileyebilir ya da hiç etkilemez, örn. baş dönmesi (bkz. Bölüm 4.8).

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 enfarktüsü, 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 ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ 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.

HYQVIA ile Görülen Advers Reaksiyonların (ADR) Sıklığı

Sinir sistemi hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, kan basıncında artış

Gastrointestinal hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Hemosiderinüri

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

^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

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Aşırı duyarlılık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları: Grip benzeri hastalık, infüzyon bölgesinde sızıntı

Yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ek olarak, subkutan olarak uygulanan immüoglobulin 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:

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.

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, 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 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.

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 rekombinant insan hiyalüronidazı lokal olarak işlev göstermektedir. Hiyalüronidazın etkileri geri dönüşlüdür ve subkutan dokunun geçirgenliği 24 ila 48 saat içinde eski haline dönmektedir.

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'nin 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 yılıdır; en uzun maruziyet yetişkinlerde 3,8 yıl ve pediatrik hastalarda 3,3 yıldır.

Pediyatrik popülasyon:

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

HYQVIA, daha önce immunoglobulin tedavisi almış pediatrik hastalarda yapılan Faz 4, kontrollü olmayan, çok merkezli bir çalışmada 42 pediatrik hastada (2 ila <18 yaş) değerlendirilmiştir. Primer immün yetmezlik sendromları olan pediatrik hastalarda HYQVIA tedavisinin ardından yeni bir güvenilirlik endişesi tanımlanmamıştır.

Pediyatrik kullanıma dair bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 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 ömrü [gün]	45,3 (41,0 – 60,2)	35,7 (32,4 – 40,4)

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 retikuloendotelyal 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

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 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.

Rekombinant insan hiyalüronidazının karsinojenik veya mutajenik potansiyelinin değerlendirildiği uzun süreli hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. Rekombinant insan hiyalüronidazına ve türe spesifik hiyalüronidaza bağlanan antikorlara maruz kalan fare, tavşan ve sinomolgus maymunlarında fertilité üzerinde advers etkileri gözlenmemiştir. Hiyalüronidaza karşı antikor üretmek üzere immünize edilmiş erkek ve dişi kobay farelerinde geri dönüşlü infertilité 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

36 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:

Tipalı (bromobutil kauçuk) flakon içerisinde (Tip I cam) 100 mL'lik çözelti.

Rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20) flakonu:

Tipalı (klorobutil kauçuk) flakon içerisinde (Tip I cam) 5 mL'lik çözelti.

Ambalaj büyüklüğü:

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

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 çözeltilerdir. Rekombinant insan hiyalüronidazı, berrak ve renksiz bir çözeltilerdir.

Uygulamadan önce flakonlar partiküllü madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltiler 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 ürün %10 IG'nin veya rekombinant insan hiyalüronidazının birden fazla flakonunun gerekli olduğu durumlarda, %10 IG ve/veya rekombinant insan hiyalüronidazı, 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)

2018/624

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: