

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HyQvia 100 mg/ml, solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

HyQvia es una unidad de vial doble que consta de un vial de inmunoglobulina humana normal (inmunoglobulina 10% o Ig 10%) y un vial de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20).

Inmunoglobulina humana normal (IgSC)*

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal	100 mg
(pureza de, al menos, 98% de IgG)	

Cada vial de 25 ml contiene: 2,5 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada vial de 50 ml contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada vial de 100 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada vial de 200 ml contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada vial de 300 ml contiene: 30 g de inmunoglobulina humana normal.

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

$IgG_1 \geq 56,9\%$

$IgG_2 \geq 26,6\%$

$IgG_3 \geq 3,4\%$

$IgG_4 \geq 1,7\%$

El contenido máximo de IgA es de 140 microgramos/ml.

*Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

Un ml contiene:

Hialuronidasa humana recombinante	160 unidades
-----------------------------------	--------------

Cada vial de 1,25 ml contiene: 200 unidades de hialuronidasa humana recombinante.
Cada vial de 2,5 ml contiene: 400 unidades de hialuronidasa humana recombinante.
Cada vial de 5 ml contiene: 800 unidades de hialuronidasa humana recombinante.
Cada vial de 10 ml contiene: 1.600 unidades de hialuronidasa humana recombinante.
Cada vial de 15 ml contiene: 2.400 unidades de hialuronidasa humana recombinante.

Excipientes con efecto conocido

- Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

La rHuPH20 es una glicoproteína purificada de 447 aminoácidos producida en Células de Ovario de Hámster Chino (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante.

- Sodio (en forma de cloruro y fosfato)

El contenido total de sodio de la hialuronidasa humana recombinante es de 4,03 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Ig 10% es una solución transparente o ligeramente opalescente e incolora o ligeramente amarillenta. La solución tiene un pH de 4,6 a 5,1 y una osmolalidad de 240 a 300 mOsmol/kg.

La rHuPH20 es una solución transparente e incolora. La solución tiene un pH de 6,5 a 8,0 y una osmolalidad de 290 a 350 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración de la producción de anticuerpos (ver sección 4.4).
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fracaso comprobado de anticuerpos específicos (PSAF, por sus siglas en inglés)* o concentración de IgG en suero de < 4 g/l.

*PSAF= incapacidad de lograr al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas antigénicas polipeptídicas.

Terapia inmunomoduladora en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) con:

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) como tratamiento de mantenimiento tras la estabilización con IgIV.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias/PDIC.

El medicamento debe administrarse por vía subcutánea (SC). La dosis y las pautas posológicas dependen de la indicación.

Puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética (PK) y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Posología

Terapia de sustitución en IDP

Pacientes a los que nunca se ha administrado terapia con inmunoglobulinas

La dosis necesaria para conseguir un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Los niveles valle de IgG se medirán y valorarán junto con la incidencia de infecciones. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unos niveles valle de IgG mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de Ig 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina intravenosa (IgIV)

Para los pacientes que cambian directamente de IgIV o que han recibido una dosis de IgIV previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con IgIV. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina subcutánea (IgSC)

La dosis inicial del medicamento será la misma que para el tratamiento con IgSC, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Terapia de sustitución en IDS

La dosis recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas.

Los niveles valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infecciones. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Terapia inmunomoduladora en PDIC

Antes de iniciar la terapia, se debe calcular la dosis equivalente semanal dividiendo la dosis prevista entre el intervalo de dosis previsto en semanas. El intervalo de dosis habitual para HyQvia es de 3 a 4 semanas. La dosis subcutánea recomendada es de 0,3 a 2,4 g/kg de peso corporal al mes, administrados en 1 ó 2 sesiones durante 1 ó 2 días.

Los ajustes de la dosis se realizarán teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis para alcanzar la respuesta clínica deseada. En caso de deterioro clínico, puede aumentarse la dosis hasta el máximo recomendado de 2,4 g/kg al mes. Si el paciente está clínicamente estable, pueden ser necesarias reducciones periódicas de la dosis para comprobar si sigue requiriendo la terapia con Ig.

Se recomienda una pauta de aumento gradual de la dosis (ramp-up) para garantizar la tolerabilidad del paciente hasta alcanzar la dosis completa. Durante el periodo de aumento gradual, deben respetarse la dosis calculada de HyQvia y los intervalos de dosis recomendados para la primera y la segunda perfusión. Según el criterio del médico responsable del tratamiento, en pacientes que toleren bien las 2 primeras perfusiones, las perfusiones posteriores se pueden administrar aumentando gradualmente las dosis y los intervalos de dosis, teniendo en cuenta el volumen y el tiempo total de perfusión. Se puede considerar el aumento gradual acelerado si el paciente tolera los volúmenes de perfusión SC y las 2 primeras perfusiones. Las dosis inferiores o iguales a 0,4 g/kg se pueden administrar sin aumento gradual si el paciente las tolera bien.

Los pacientes deben estar en dosis estables* de IgIV. Antes de iniciar el tratamiento con el medicamento, se debe calcular la dosis equivalente semanal dividiendo la última dosis de IgIV por el intervalo de dosis de IgIV en semanas. La dosis inicial y la frecuencia de dosificación son las mismas que las del tratamiento previo con IgIV del paciente. El intervalo de dosificación típico de HyQvia es de 4 semanas. Para los pacientes con dosis de IgIV menos frecuentes (más de 4 semanas), el intervalo

de dosificación se puede convertir a 4 semanas, manteniendo la misma dosis mensual equivalente de IgG.

Como se indica en la tabla siguiente, la dosis calculada para una semana (1.^a perfusión) se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de IgIV. Una semana después de la primera dosis, se debe administrar la siguiente dosis equivalente semanal (2.^a perfusión). El periodo de aumento gradual de la dosis puede durar hasta 9 semanas (Tabla 1), dependiendo del intervalo de dosificación y de la tolerabilidad.

**(Las variaciones en el intervalo de dosificación de hasta ± 7 días o en la cantidad de dosis equivalente mensual de hasta ± 20 % entre las perfusiones de IgG del sujeto se consideran una dosis estable).*

Tabla 1: Calendario recomendado de aumento gradual de la dosis en el cambio de perfusión de IgIV a HyQvia

Semana*	Número de perfusión	Intervalo de dosis	Ejemplo para 100 g cada 4 semanas
1	<i>Sin perfusión</i>		
2	1. ^a perfusión	Dosis de 1 semana	25 g
3	2. ^a perfusión	Dosis de 1 semana	25 g
4	3. ^a perfusión	Dosis de 2 semanas	50 g
5	<i>Sin perfusión</i>		
6	4. ^a perfusión	Dosis de 3 semanas	75 g
7	<i>Sin perfusión</i>		
8	<i>Sin perfusión</i>		
9	5. ^a perfusión	Dosis de 4 semanas	100 g (Dosis completa alcanzada)

**La 1.^a perfusión comienza 2 semanas después de la última dosis de IgIV.*

En un día de perfusión determinado, el volumen máximo de perfusión no debe superar los 1200 ml para pacientes que pesen ≥ 40 kg o los 600 ml para < 40 kg. Suponiendo que se supera el límite máximo de dosis diaria o que el paciente no puede tolerar el volumen de perfusión. En ese caso, la dosis se puede administrar durante varios días en dosis divididas con un intervalo de 48 a 72 horas entre dosis para permitir la absorción del líquido de perfusión en el punto o puntos de perfusión. La dosis se puede administrar en hasta 3 puntos de perfusión con un volumen máximo de perfusión de 600 ml por punto (o según se tolere). Si se utilizan tres puntos, el máximo es de 400 ml por puntos de perfusión.

Población pediátrica

Terapia de sustitución

La pauta posológica en los niños y adolescentes (0 a 18 años) es la misma que la de los adultos. La dosis se basa en el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Terapia inmunomoduladora

La pauta posológica en los niños y adolescentes (0 a 18 años) es la misma que la de los adultos. La dosis se basa en la dosis equivalente semanal calculada y se ajusta según la evolución clínica. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Este medicamento es únicamente para vía subcutánea; no lo administre por vía intravenosa.

Cada vial de Ig 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de rHuPH20 (ver sección 6.5). Se debe administrar el contenido completo del vial de rHuPH20 independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de Ig 10%.

Los 2 componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja subcutánea, comenzando por la rHuPH20 seguida de Ig 10%.

Ejemplo: Al paciente se le prescriben 110 gramos (g) de HyQvia: Serán necesarios 3 viales de 30 g y 1 vial de 20 g para la dosis total de 110 g/1100 ml del componente Ig 10 % de HyQvia. El volumen de rHuPH20 será (3 x 15 ml + 1 x 10 ml) = 55 ml. Si la dosis es superior a 120 g, HyQvia puede administrarse durante varios días en dosis divididas con un intervalo de 48 a 72 horas entre dosis para permitir la absorción del líquido de perfusión en el punto/s de perfusión.

Durante y después de la administración subcutánea de la inmunoglobulina, incluida HyQvia, se pueden producir pérdidas en el punto de perfusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas (12 mm o 14 mm) y/o más de un punto de perfusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisararlo el médico.

Tratamiento domiciliario

En caso de que la perfusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa. Se formará al paciente o a un cuidador en las técnicas de perfusión, en el uso de una bomba de perfusión o bomba de perfusión continua, en el mantenimiento de un diario del paciente, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede administrarse como una dosis terapéutica completa en hasta 3 puntos de perfusión con una periodicidad máxima de una vez cada 4 semanas. Ajuste la frecuencia y el número de puntos de perfusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de perfusión total y la tolerabilidad, de forma que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente. Si un paciente no recibe una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y retome el tratamiento programado según corresponda.

Perfusión asistida mediante dispositivos

El componente de Ig 10 % debe perfundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por perfusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la perfusión con ritmos de 300 ml/h/punto de perfusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de perfusión menor, se pueden usar agujas con menor diámetro. En el caso del vial de rHuPH20 de 1,25 ml, utilice una aguja de 18 a 22 gauge para extraer el contenido del vial, con el fin de evitar empujar o desgarrar el tapón; en el caso de los viales de los restantes tamaños, se puede utilizar una aguja o un dispositivo sin aguja para extraer el contenido del vial.

Punto de perfusión

Los puntos recomendados para la perfusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan 2 puntos, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. Si se utilizan tres puntos, deben estar separados por una distancia mínima de 10 cm. Evitar las prominencias óseas y las zonas con cicatrices. El medicamento no se debe perfundir en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada. Evite las zonas a menos de 5 cm del ombligo.

Velocidad de perfusión

Se recomienda administrar la rHuPH20 a velocidad constante y la velocidad de administración de la Ig 10% no deberá incrementarse por encima de lo recomendado, especialmente si el paciente ya ha comenzado la terapia con HyQvia.

Primero, se perfunde la dosis completa de rHuPH20 a una velocidad de 1 a 2 ml/minuto (o de entre 60 ml/h y 120 ml/h) por punto de perfusión o en función de la tolerancia. En los diez minutos siguientes a la administración de la rHuPH20, inicie la perfusión de la dosis completa de Ig 10% por punto de perfusión utilizando la misma aguja subcutánea.

Se recomiendan las siguientes velocidades de perfusión para Ig 10% por punto de perfusión.

Tabla 2: Velocidades de perfusión recomendadas de Ig 10% por punto de perfusión

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras 2 perfusiones (ml/hora/punto de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/punto de perfusión)	Primeras 2 perfusiones (ml/hora/punto de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/punto de perfusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la perfusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las perfusiones iniciales de la dosis completa por punto de perfusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las perfusiones sucesivas a criterio del médico y el paciente.

Para consultar las instrucciones de manipulación y preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

HyQvia no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Hipersensibilidad al principio activo (IgG) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA

Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o la rHuPH20.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Precauciones de uso

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2. Durante el periodo de perfusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician la terapia.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Perfundiendo primero el producto lentamente (ver sección 4.2).
- Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de perfusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera perfusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o por sus cuidadores, deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los estudios clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el punto de perfusión y dure más de unos pocos días.

Hipersensibilidad a Ig 10%

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgSC solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.
- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).
- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.
- Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

Hipersensibilidad a la rHuPH20

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de rHuPH20 requiere la interrupción inmediata de la perfusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Inmunogenicidad de la rHuPH20

Se han notificado casos de producción de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes contra la rHuPH20 en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la hialuronidasa endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos (ver sección 4.8).

Tromboembolia

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

Anemia hemolítica

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV e IgSC; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del SMA en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con IgIV en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la perfusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las perfusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de β -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la perfusión del medicamento.

Agentes transmisibles

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la rHuPH20) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral.

Contenido de sodio

El componente Ig 10% está básicamente exento de sodio. La rHuPH20 contiene la cantidad siguiente (mg) de sodio por vial:

1,25 ml contienen 5,0 mg de sodio.

2,5 ml contienen 10,1 mg de sodio.

5 ml contienen 20,2 mg de sodio.

10 ml contienen 40,3 mg de sodio.

15 ml contienen 60,5 mg de sodio.

Equivalente a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de, al menos, 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de este medicamento, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.

Población pediátrica

Las interacciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo en el ser humano no se ha establecido en estudios clínicos controlados, por lo que debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes.

Se llevó a cabo un registro de embarazos posautorización multicéntrico, no controlado y prospectivo (estudio 161301) en 9 mujeres que alguna vez habían sido tratadas con HyQvia. De los 8 embarazos con resultados conocidos, hubo 8 recién nacidos vivos con puntuaciones APGAR normales. No hubo complicaciones específicas del parto. No se notificaron acontecimientos adversos relacionados con este medicamento. Se realizó la prueba de unión de anti-rHuPH20 o anticuerpos neutralizantes a 4 madres y no se detectaron anticuerpos.

Se ha demostrado que los medicamentos con inmunoglobulina atraviesan la placenta, de forma creciente en el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevén efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto y el recién nacido.

Se han realizado estudios sobre toxicidad para el desarrollo y la reproducción con rHuPH20 en ratones y conejos. No se asoció ninguna reacción adversa sobre el embarazo y el desarrollo fetal a anticuerpos anti-rHuPH20. En estos estudios, los anticuerpos maternos contra la rHuPH20 se transfirieron a la cría en el útero. Actualmente se desconocen los efectos de los anticuerpos contra la rHuPH20 de este medicamento sobre el embrión humano o sobre el desarrollo fetal humano (ver sección 5.3).

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al recién nacido de microorganismos patógenos cuya puerta de entrada sean las mucosas. Un bebé del registro de embarazos (estudio 161301) recibió lactancia materna. Ninguno de los acontecimientos adversos que se notificaron estaba relacionado con un tratamiento anterior o actual con HyQvia.

Fertilidad

Actualmente no se dispone de datos sobre la seguridad clínica de este medicamento.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no es de esperar que Ig 10% produzca efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de la rHuPH20 en términos de capacidad reproductiva en las dosis utilizadas para facilitar la administración de Ig 10% (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por algunas reacciones adversas, por ejemplo, el mareo (ver sección 4.8), asociadas a este medicamento. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga, náuseas y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

Ig 10 %

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Reacciones locales en los puntos de perfusión: se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal, ver sección 4.4.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con productos de IgIV e IgSC.

rHuPH20

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia poscomercialización de la rHuPH20 en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el punto de la perfusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la rHuPH20

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un estudio pivotal con IDP desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la rHuPH20 al menos una vez durante el estudio clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la rHuPH20. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la rHuPH20.

Un total de 16 de 132 pacientes que recibieron rHuPH20 desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-rHuPH20 al menos una vez en estudios sobre la PDIC con un seguimiento de 196 años-paciente. Un sujeto presentó anticuerpos neutralizantes de forma transitoria en una única medición durante un

periodo de seguimiento de 3 años. No se identificaron problemas de eficacia o seguridad con la positividad de los anticuerpos neutralizantes.

Para obtener información de seguridad relacionada con los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con IDP que recibieron 3.202 perfusiones y 2 estudios clínicos (161403 y 161505) en 100 pacientes únicos con PDIC que recibieron 3188 perfusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias por perfusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada franja de frecuencias se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se han seleccionado en función de la evaluación por parte del promotor. Se presentan en la tabla todas las incidencias de una RAM (durante la primera dosis o después de ella), independientemente de la relación evaluada por el investigador. Para fines de análisis, algunos términos preferentes se han agrupado.

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por perfusión notificada en pacientes tratados con HyQvia en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización, con tasa de notificación por paciente o por perfusión.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Frecuencia no conocida	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes	Poco frecuentes
	Migraña	Frecuentes	Poco frecuentes
	Temblor	Frecuentes	Poco frecuentes
	Parestesia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Accidente cerebrovascular e ictus isquémico	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos	Taquicardia y taquicardia sinusal	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Presión arterial aumentada e hipertensión	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes	Raras

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal, dolor abdominal en la zona superior e inferior y dolor a la palpación	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Distensión abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Frecuentes	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes	Poco frecuentes
	Erupción, erupción eritematosa, macular, maculopapular y papular	Frecuentes	Poco frecuentes
	Urticaria	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Artralgia	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Molestias en miembros y dolor en una extremidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes	Poco frecuentes
	Rigidez articular	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor torácico musculoesquelético	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor inguinal	Frecuentes	Raras
Trastornos renales y urinarios	Hemosiderinuria	Frecuentes	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	• Reacciones locales (total)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	- Molestias en el punto de perfusión, dolor en el punto de perfusión, dolor en el punto de inyección, dolor en el punto de punción y dolor a la palpación	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Eritema en el punto de perfusión y eritema en el punto de inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Edema en el punto de perfusión, edema en el punto de inyección, hinchazón en el punto de perfusión, hinchazón en el punto de inyección e hinchazón (local)	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Prurito en el punto de perfusión, prurito en el punto de inyección, prurito en el punto de punción y prurito vulvovaginal	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Reacción relacionada con la perfusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Contusión en el punto de perfusión, contusión en el punto de inyección, hematoma en el punto de perfusión, hematoma en el punto de inyección, hemorragia en el punto de perfusión y contusión en el punto de punción vascular	Frecuentes	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
	- Reacción en el punto de perfusión, reacción en el punto de inyección y reacción en el punto de punción	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Masa en el punto de perfusión, masa en el punto de inyección y nódulo en el punto de perfusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Cambio de color en el punto de perfusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Erupción en el punto de perfusión y erupción en el punto de inyección	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Induración del punto de perfusión e induración del punto de inyección	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Calor en el punto de perfusión	Frecuentes	Raras
	- Parestesia en el punto de perfusión y parestesia en el punto de inyección	Frecuentes	Raras
	- Inflamación en el punto de perfusión	Frecuentes	Raras
	- Sensación de calor y pirexia	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Pérdida en el punto de perfusión	No conocida	No conocida
	- Síndrome pseudogripal	No conocida	No conocida
	Astenia, fatiga, letargo y malestar general	Muy frecuentes	Frecuentes
	Escalofríos	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema, edema periférico e hinchazón (sistémica)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema localizado, hinchazón periférica y edema cutáneo	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema gravitacional, edema genital, hinchazón escrotal e hinchazón vulvovaginal	Frecuentes	Poco frecuentes
	Sensación de calor	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Prueba de Coombs directa positiva y prueba de Coombs positiva	Frecuentes	Raras

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales más frecuentes observadas durante los estudios clínicos pivotaes incluyeron dolor en el punto de perfusión, eritema en el punto de perfusión y edema en el punto de perfusión. La mayoría de las reacciones locales fueron de intensidad leve y autolimitadas. En los estudios de IDP, 2 casos de reacciones adversas locales fueron graves (dolor en el punto de perfusión e hinchazón en el punto de perfusión) y en los estudios de PDIC 4 casos fueron graves (extravasación en el punto de perfusión, inflamación en el punto de perfusión, prurito en el punto de perfusión y reacción en el punto de perfusión). En los estudios de IDP hubo 2 casos de edema genital transitorio, uno de ellos se consideró grave, como resultado de la difusión del medicamento desde el punto de perfusión en el abdomen. En los estudios de PDIC hubo un caso leve de edema genital (hinchazón del pene). No se observaron cambios cutáneos que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica

IDP

En el estudio pivotal 160603 había 2 de 24 pacientes pediátricos con niveles totales de anticuerpos anti-rHuPH20 iguales o superiores a 1:160. Ninguno tenía anticuerpos neutralizantes.

Un estudio multicéntrico prospectivo de fase 4 en Europa evaluó a 42 pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad) que habían recibido anteriormente terapia con inmunoglobulina (estudio 161504). No se identificó ningún problema de seguridad nuevo. Ningún paciente dio positivo (título \geq 160) para la unión de anticuerpos anti-rHuPH20. Se determinó que HyQvia era seguro y tolerable entre los pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad) con inmunodeficiencia primaria.

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

PDIC

HyQvia no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes pediátricos ni adolescentes (de 0 a 18 años de edad) con PDIC.

Pacientes de edad avanzada

Inmunodeficiencia primaria

Los estudios posautorización de seguridad (UE 161302, EE. UU. 161406) incluyeron 15 y 77 sujetos de edad avanzada, respectivamente. En general, no se observaron diferencias significativas de seguridad entre los sujetos con IDP mayores de 65 años y los que tenían entre 18 y 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para administración extravascular, código ATC: J06BA01.

Mecanismo de acción

El componente Ig 10% proporciona el efecto terapéutico de este medicamento. La rHuPH20 facilita la dispersión y absorción de Ig 10%.

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos opsonizantes y neutralizantes frente a los agentes infecciosos. La inmunoglobulina humana normal contiene anticuerpos IgG presentes en la población normal.

Suele prepararse a partir de mezclas de plasma humano de no menos de 1 000 donaciones. Tiene una distribución de subclases IgG estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de inmunoglobulina humana normal pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de IgG a los valores normales. El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de sustitución no se ha dilucidado por completo, pero incluye efectos inmunomoduladores.

La hialuronidasa humana recombinante es una forma recombinante soluble de la hialuronidasa humana que aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo mediante la despolimerización temporal del hialuronano. El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz intercelular del tejido conectivo. Es despolimerizado por la enzima hialuronidasa que se produce de forma natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano se renueva muy rápidamente, con una semivida aproximada de 0,5 días. La rHuPH20 de HyQvia actúa de forma local. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles, y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restaura en 24 a 48 horas.

Eficacia clínica y seguridad

IDP

La eficacia y seguridad de HyQvia ha sido evaluada en un estudio en fase 3 (160603) en 83 pacientes con IDP. Los pacientes fueron tratados a intervalos de 3 o 4 semanas durante un total de 12 meses (después de un breve periodo de valoración). La dosis se basó en el tratamiento previo con Ig 10% intravenosa (320 a 1 000 mg/kg de peso corporal/4 semanas) y se adaptó de forma individual, asegurando unos niveles de IgG adecuados en todo el estudio.

Los resultados del estudio mostraron un índice de infecciones bacterianas agudas graves validadas al año durante el tratamiento con HyQvia de 0,025 (límite superior 99% del intervalo de confianza unilateral 0,046). La tasa global de infecciones fue menor durante la administración de HyQvia que durante los 3 meses de administración intravenosa de Ig 10%: la estimación puntual de la tasa anualizada de todas las infecciones fue de 2,97 (IC del 95% 2,51 a 3,47) para HyQvia y 4,51 (IC del 95%: 3,50 a 5,69) para perfusiones intravenosas de IG 10%.

Casi todos los pacientes pudieron alcanzar el mismo intervalo de dosis con HyQvia que con la administración intravenosa. Setenta y ocho (78) de 83 (94%) pacientes alcanzaron la misma dosificación de 3 o 4 semanas mientras que uno bajó de 4 a 3 semanas, uno de 4 a 2 semanas y uno de 3 a 2 semanas (2 pacientes abandonaron durante el periodo de valoración).

El número medio de puntos de perfusión por mes para HyQvia fue de 1,09, que es ligeramente inferior al número medio de puntos de perfusión intravenosa de Ig 10% utilizados en este estudio (1,34), y considerablemente menor que el número medio de puntos de perfusión en el estudio de administración subcutánea de Ig 10% (21,43).

Sesenta y seis (66) pacientes que finalizaron el estudio pivotal en fase 3 participaron en un estudio de ampliación (160902) para la evaluación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de HyQvia en la IDP. La exposición combinada global de los pacientes con IDP en ambos estudios fue de 187,69 años-paciente; la exposición más larga fue de 3,8 años en los adultos y de 3,3 años en los pacientes pediátricos.

Estudio 161302 (UE):

Este estudio posautorización no intervencionista sobre la seguridad a largo plazo en sujetos tratados con HyQvia se llevó a cabo durante, aproximadamente, 6 años. Se reclutaron un total de 111 sujetos adultos en el estudio. La edad media de la población del estudio fue de 46,2 (desviación estándar [DE]=14,69) años, y el 14,2% (n=15) de los sujetos tenían 65 años o más. Más de la mitad de los sujetos eran mujeres (n=60, 56,6%), de las cuales el 56,7% estaban en edad fértil. Este estudio confirma el perfil de seguridad conocido de HyQvia.

Estudio 161406 (EE. UU.):

Este estudio posautorización no intervencionista para evaluar la seguridad a largo plazo de HyQvia se llevó a cabo durante, aproximadamente, 6 años. Se reclutaron un total de 253 sujetos adultos con IDP. La mediana de edad fue de 57,0 años, el 30,4% (n=77) tenía 65 años o más, y el 79,1% (n=200) eran mujeres, de las cuales el 22,5% (n=45) estaban en edad fértil. Este estudio confirma el perfil de seguridad conocido de HyQvia.

PDIC

Estudio 161403 (ADVANCE-1):

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de fase III, 132 sujetos adultos con PDIC se sometieron a la evaluación de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de HyQvia como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída que permite la autoperfusión de una dosis terapéutica total cada 2 a 4 semanas. En el estudio participaron sujetos ≥ 18 años de edad (hombres o mujeres) en el momento de la selección que tenían un diagnóstico documentado de PDIC definitivo o probable según los criterios de 2010 de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas y la Sociedad del Sistema Nervioso Periférico [European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS]. Todos los sujetos aptos habían respondido al tratamiento con IgG en el pasado (resolución parcial o completa de los síntomas y déficits neurológicos) y estaban en tratamiento con una dosis estable de IgIV en el intervalo de dosis equivalente a una dosis mensual acumulativa de 0,4 a 2,4 g/kg de peso corporal administrada por vía intravenosa durante al menos 12 semanas antes de la selección. La variable primaria fue la proporción de sujetos que experimentaron una recaída, definida como un aumento de ≥ 1 punto en relación con la puntuación basal previa al tratamiento SC en 2 puntuaciones consecutivas de discapacidad ajustada por causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria (INCAT, por sus siglas en inglés) obtenidas con menos de siete días de diferencia. El análisis de la variable principal con estrategias post hoc adecuadas para manejar los eventos intercurrentes y los valores de resultados ausentes mediante imputación múltiple reveló una tasa de recaída del 15,5% (IC del 95%: 8,36, 26,84) en el grupo de HyQvia y del 31,7% (IC del 95%: 21,96, 43,39) en los grupos de placebo. La diferencia de tratamiento fue -16,2% (IC del 95%: -29,92, -1,27), favoreciendo a HyQvia respecto al placebo.

Población pediátrica

IDP

En los estudios pivotaes, HyQvia se evaluó en 24 pacientes pediátricos, incluyendo 13 pacientes de entre 4 y < 12 años y de entre 11 y 12 y < 18 años, que fueron tratados durante un periodo de hasta 3,3 años con una experiencia de seguridad global equivalente a 48,66 años-paciente (como se describe en la sección Eficacia clínica y seguridad). No se observaron diferencias apreciables en los efectos farmacodinámicos o la eficacia y seguridad de HyQvia entre pacientes pediátricos y adultos. Ver secciones 4.2 y 4.8.

El medicamento se evaluó en 42 pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad), en un estudio multicéntrico de fase 4 no controlado, con pacientes pediátricos que habían recibido anteriormente terapia con inmunoglobulina. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo en los pacientes pediátricos con IDP.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con HyQvia en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento de la IDP como modelo de la terapia de sustitución. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

PDIC

HyQvia no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes pediátricos ni adolescentes (de 0 a 18 años de edad) con PDIC.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea de HyQvia en pacientes con IDP, se obtuvieron los niveles pico de IgG en suero en la circulación del receptor en un periodo de unos 3 a 5 días.

La IgG y los complejos de IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial.

IDP

La farmacocinética (PK de HyQvia se evaluó en un estudio clínico (160601, 160602 y 160603) en pacientes con IDP de 12 años o más. Los datos de los estudios clínicos de IDP mostraron que las concentraciones séricas mínimas de IgG se pueden mantener con pautas de dosificación de 320 a 1 000 mg/kg peso corporal/4 semanas a intervalos de 3 o 4 semanas.

Los resultados farmacocinéticos se presentan en la tabla siguiente, en comparación con los datos de la administración intravenosa de Ig 10% obtenidos en el mismo estudio.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de HyQvia en comparación con la administración intravenosa de Ig 10%

Parámetro	HyQvia Mediana (IC 95%) N=60	IgIV 10% Mediana (IC 95%) N=68
C _{máx} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{mín} [g/l]	10,4 (9,4 a 11,2)	10,1 (9,5 a 10,9)
AUC por semana [g*días/l]	90,52 (83,8 a 98,4)	93,9 (89,1 a 102,1)
T _{máx} [días]	5,0 (3,3 a 5,1)	0,1 (0,1 a 0,1)
Eliminación aparente o eliminación [ml/kg/día]	1,6 (1,4 a 1,79)	1,4 (1,2 a 1,4)
Semivida terminal [días]	45,3 (41,0 a 60,2)	35,7 (32,4 a 40,4)

PDIC

El perfil farmacocinético completo de HyQvia no se evaluó en el estudio clínico (161403) en pacientes con PDIC mayores de 18 años. A lo largo del estudio se evaluaron únicamente los niveles séricos valle de IgG total. En general, durante los periodos de tratamiento con HyQvia, los niveles séricos valle de IgG total permanecieron estables. En los sujetos que sufrieron una recaída y cambiaron a IgIV (n=6), los niveles séricos valle de IgG total también se mantuvieron estables durante los periodos de tratamiento con HyQvia o IgIV.

La mediana de niveles séricos valle de IgG total para PDIC fueron aproximadamente un 40% superiores que para IDP.

Población pediátrica

IDP

En el estudio clínico con HyQvia, no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas mínimas de IgG entre pacientes adultos y pediátricos.

PDIC

HyQvia no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes pediátricos ni adolescentes (de 0 a 18 años de edad) con PDIC.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano.

La seguridad de Ig 10% se ha demostrado en varios estudios preclínicos. Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y toxicidad para la reproducción en animales no se pueden realizar debido a la inducción y a la interferencia a desarrollar anticuerpos a proteínas heterólogas.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de la rHuPH20. No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad en ratones, conejos y macacos expuestos a los anticuerpos que se unen a la rHuPH20 y a la hialuronidasa específica de las respectivas especies. Se ha observado infertilidad reversible en cobayas macho y hembra inmunizadas para producir anticuerpos a la hialuronidasa. No obstante, los anticuerpos a la hialuronidasa no influyeron en la reproducción tras la inmunización de ratones, conejos, ovejas o macacos. Se desconocen los efectos de los anticuerpos que se unen a la rHuPH20 en la fertilidad de los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de inmunoglobulina humana normal (Ig 10%)

Glicina

Agua para preparaciones inyectables

Vial de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

Cloruro de sodio

Fosfato de sodio dibásico

Albúmina humana

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico

Cloruro de calcio

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de inmunoglobulina humana normal (Ig 10%)

Un vial (vidrio tipo I) con tapón (caucho de bromobutilo) de 25, 50, 100, 200 o 300 ml de solución.

Vial de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

Un vial (vidrio tipo I) con tapón (caucho de clorobutilo) de 1,25, 2,5, 5, 10 o 15 ml de solución.

Tamaño del envase:

Un vial de Ig 10% y un vial de rHuPH20 en una unidad de vial doble.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su uso. No utilizar aparatos para calentar, como los microondas.

Ig 10% es una solución transparente o ligeramente opalescente e incolora o ligeramente amarillenta. La rHuPH20 es una solución transparente e incolora.

Este medicamento consta de 2 viales. Antes de la administración, se deben examinar visualmente ambos viales para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas. No se deben utilizar las soluciones que estén turbias o tengan sedimentos.

No agitar.

No mezclar los componentes de HyQvia antes de su administración.

No utilizar dispositivos de acceso a viales ventilados para extraer la rHuPH20 de los viales.

Utilizar una técnica aséptica al preparar y administrar HyQvia. En los casos en que se necesite más de un vial del medicamento Ig 10% o de rHuPH20 para obtener la dosis requerida de la perfusión, la Ig 10% y/o la rHuPH20 deben prepararse de forma separada en envases adecuados para la solución antes de la administración. Deben desecharse los viales utilizados parcialmente.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena, Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/mayo/2013
Fecha de renovación: 8/enero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento (donde corresponda) o el uso de HyQvia en cada estado miembro, el TAC debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa, incluidos medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

Los materiales informativos tienen como objetivo garantizar la secuencia de administración adecuada de HyQvia y sus excipientes, a fin de mitigar el riesgo de errores de administración del fármaco en pacientes que participen en la administración en casa.

El TAC se asegurará de que, en cada estado miembro en el que se comercialice HyQvia, todos los profesionales sanitarios y pacientes que se prevé que utilicen HyQvia tengan acceso o se les facilite los siguientes materiales informativos:

- **Material informativo para el médico**
- **Paquete de información para el paciente**

Material informativo para el médico:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios

Guía para profesionales sanitarios:

- Información sobre HyQvia, incluida la indicación aprobada según la ficha técnica o resumen de las características del producto.
- Descripción detallada de los procedimientos de administración para perfundir HyQvia con una bomba de jeringa y una bomba de perfusión peristáltica con puntos de asesoramiento que deben resaltarse al paciente en cada paso del proceso.
 - Preparación y administración correctas de HyQvia (es decir, perfusión del vial de hialuronidasa humana recombinante [HY] antes de vial de inmunoglobulina humana normal al 10% [IG]).
 - Empleo de una técnica aséptica.
 - Identificación de los primeros signos y síntomas de posibles acontecimientos adversos (por ejemplo, reacciones locales en el punto de infusión reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico) y medidas que deben tomarse en caso de que se produzcan reacciones, entre las que se incluyen cuándo debe ponerse en contacto con el profesional sanitario.
- Se pedirá a los pacientes y/o sus cuidadores que demuestren al profesional sanitario que imparte la formación que pueden administrar correctamente HyQvia. Deben revisarse a intervalos regulares las técnicas correctas.
- Importancia de comunicar las reacciones adversas, como reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico.

Paquete de información para el paciente:

- Prospecto
- Guía para el paciente/cuidador
- Diario del paciente
- **Guía para el paciente/cuidador:**
 - Descripción detallada y paso a paso de la técnica correcta de preparación y administración para perfundir HyQvia.

- Descripción detallada para la perfusión mediante autoadministración de HyQvia con una bomba de jeringa y una bomba de perfusión peristáltica.
 - Descripción de los posibles riesgos asociados con el uso de HyQvia, es decir: reacciones locales leves en el punto de infusión y reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico (signos y síntomas).
 - Recomendaciones para gestionar los posibles acontecimientos adversos asociados al tratamiento con HyQvia, así como cuándo ponerse en contacto con un profesional sanitario.
 - Importancia de comunicar los acontecimientos adversos junto con instrucciones sobre cómo comunicarlos.
 - Función de sitio web con animaciones interactivas para guiar a los pacientes a través de la secuencia de administración.
- **Diario del paciente:**
 - Se suministrará un registro de perfusiones para documentar la fecha, hora, dosis, punto de infusión y cualquier reacción que experimente el paciente.
 - El registro de perfusiones también incluirá una descripción de las precauciones necesarias para minimizar los posibles acontecimientos adversos asociados con el uso de HyQvia.
 - El registro de perfusiones ayudará a facilitar la supervisión regular del estado de salud del paciente y las conversaciones con el profesional sanitario.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G Y 30 G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HyQvia 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Vial de inmunoglobulina humana normal: 100 mg/ml, al menos 98% es IgG
Contenido máximo de inmunoglobulina A (IgA): 140 microgramos/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Vial de inmunoglobulina humana normal: glicina, agua para preparaciones inyectables.

Vial de hialuronidasa humana recombinante: hialuronidasa humana, cloruro de sodio, fosfato de sodio, albúmina humana, ácido etilendiaminotetraacético sal disódica, cloruro de calcio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión por vía subcutánea

1 vial inmunoglobulina humana normal

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

1 vial hialuronidasa humana recombinante

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.
No mezclar los 2 viales antes de su administración.
Perfundir primero la hialuronidasa humana recombinante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/840/001 2,5 g/25 ml
EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

HyQvia 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA VIAL INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL (5 G, 10 G, 20 G Y 30 G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HyQvia 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Inmunoglobulina: 100 mg/ml, al menos 98% es IgG
Contenido máximo de inmunoglobulina A (IgA): 140 microgramos/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Perfusión por vía subcutánea.

1 vial

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para vía subcutánea.

Perfundir el segundo.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL (2,5 G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

HyQvia 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal
Solo para vía SC.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfundir el segundo.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD-

4. NÚMERO DE LOTE

Lote-

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 g / 25 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA VIAL HIALURONIDASA RECOMBINANTE HUMANA
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión de HyQvia
hialuronidasa
Solo vía subcutánea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfundir el primero.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL HIALURONIDASA RECOMBINANTE HUMANA (1,25 ML)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión de HyQvia
hialuronidasa
Solo vía SC.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfundir el primero.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,25 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

HyQvia 100 mg/ml, solución para perfusión inmunoglobulina humana normal

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es HyQvia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar HyQvia
3. Cómo usar HyQvia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HyQvia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es HyQvia y para qué se utiliza

Qué es HyQvia

HyQvia contiene 2 soluciones para perfundir (goteo) bajo la piel (perfusión subcutánea o SC). Se suministra en un envase que contiene:

- un vial de inmunoglobulina humana normal 10% (el principio activo)
- un vial de hialuronidasa humana recombinante (una sustancia que ayuda a que la inmunoglobulina humana normal 10% llegue a la sangre).

La inmunoglobulina humana normal 10% pertenece a una clase de medicamentos denominados “inmunoglobulinas humanas normales”. Las inmunoglobulinas también son anticuerpos y se encuentran en la sangre de las personas sanas. Los anticuerpos forman parte del sistema inmunológico (las defensas naturales del cuerpo) y ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones.

Cómo funciona HyQvia

La hialuronidasa humana recombinante es una proteína que facilita la perfusión (por goteo) de las inmunoglobulinas bajo la piel y su llegada al sistema circulatorio.

El vial de inmunoglobulinas está preparado a partir de la sangre de personas sanas. Las inmunoglobulinas son producidas por el sistema inmunitario del cuerpo humano. Ayudan a su organismo a combatir las infecciones causadas por bacterias y virus o a mantener el equilibrio del sistema inmunitario (lo que se conoce como inmunomodulación). El medicamento actúa del mismo modo que las inmunoglobulinas presentes de forma natural en la sangre.

Para qué se utiliza HyQvia

Terapia de sustitución en adultos y niños (de 0 a 18 años de edad)

HyQvia se utiliza en pacientes con un sistema inmunológico débil, que no tienen suficientes anticuerpos en la sangre y son propensos a padecer infecciones, entre los que se incluyen los siguientes grupos:

- pacientes que han nacido con una incapacidad o una capacidad reducida para producir anticuerpos (inmunodeficiencias primarias),
- pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes debido a un sistema inmunológico debilitado resultado de otras afecciones o tratamientos (inmunodeficiencias secundarias).

Las dosis regulares y suficientes de HyQvia pueden aumentar los niveles anormalmente bajos de las inmunoglobulinas en su sangre hasta niveles normales (terapia de sustitución).

Terapia inmunomoduladora en adultos, niños y adolescentes (de 0 a 18 años)

HyQvia se utiliza en pacientes adultos, niños y adolescentes (de 0 a 18 años) con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), un tipo de enfermedad autoinmune. La PDIC se caracteriza por una inflamación crónica de los nervios periféricos que provoca debilidad muscular y/o entumecimiento, principalmente en las piernas y los brazos. Se cree que el propio sistema de defensa del organismo ataca los nervios periféricos y provoca lesiones nerviosas e inflamación. Se cree que las inmunoglobulinas presentes en HyQvia ayudan a proteger los nervios de los daños causados por el sistema inmunitario.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar HyQvia

No inyecte ni perfunda HyQvia

- si es alérgico a las inmunoglobulinas, la hialuronidasa, la hialuronidasa recombinante o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6, “Contenido del envase e información adicional”)
- si tiene anticuerpos frente a la inmunoglobulina A (IgA) en la sangre. Esto puede ocurrir si tiene déficit de IgA. Como HyQvia contiene trazas de IgA, podría sufrir una reacción alérgica en un vaso sanguíneo (de forma intravenosa) ni en un músculo (de forma intramuscular).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero/a antes de empezar a usar HyQvia.

- ▶ Antes del tratamiento, avise a su médico o profesional sanitario si se le aplica alguna de las circunstancias indicadas a continuación:
- Usted o su hijo pueden ser alérgicos a las inmunoglobulinas y no saberlo. Las reacciones alérgicas, como una bajada repentina de la presión arterial o un shock anafiláctico (una brusca caída de la presión arterial junto con otros síntomas como hinchazón de garganta, dificultad para respirar y erupción cutánea) son raras pero pueden ocurrir aunque no haya tenido problemas anteriormente con tratamientos similares. Tiene mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas si tiene un déficit de IgA con anticuerpos anti-IgA. Los signos o síntomas de estas reacciones alérgicas raras incluyen:
 - sensación de aturdimiento, mareo o pérdida de conocimiento,
 - erupción cutánea y picor, hinchazón de la boca o garganta, dificultad para respirar, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar),
 - frecuencia cardíaca anormal, dolor en el pecho, tono azulado de labios o dedos de manos y pies,
 - visión borrosa

- ▶ Si nota cualquiera de estos signos durante la perfusión, informe inmediatamente a su médico o al enfermero. Ellos decidirán si debe reducir la velocidad de perfusión o detenerla completamente.

Su médico o enfermero/a perfundirá hialuronidasa humana recombinante (HY) seguida de inmunoglobulina (IG) despacio y, con cuidado, le controlará durante la 1.^a perfusión para que, en caso de reacción alérgica, se pueda detectar y tratar de inmediato.

- Su médico tendrá especial cuidado si tiene sobrepeso, es un paciente de edad avanzada, tiene diabetes, ha permanecido encamado durante un periodo de tiempo prolongado, tiene la tensión arterial elevada, tiene un volumen bajo de sangre (hipovolemia), tiene problemas en los vasos sanguíneos (enfermedades vasculares), tiene una tendencia aumentada de coagulación de la sangre (trombofilia o episodios trombóticos) o tiene una enfermedad que provoca que la sangre sea más espesa (sangre hiperviscosa). En estas circunstancias, las inmunoglobulinas pueden aumentar el riesgo de ataque al corazón (infarto), ictus, coágulos de sangre en los pulmones (embolia pulmonar) o bloqueo de un vaso sanguíneo de la pierna, aunque en condiciones muy raras.
 - ▶ Si nota cualquiera de estos signos y síntomas durante la perfusión, incluidos falta de aliento, dolor, hinchazón de una extremidad y dolor en el pecho, informe inmediatamente a su médico o enfermera/o. Ellos decidirán si debe reducir la velocidad de perfusión o detenerla completamente.

Su médico o enfermera/o le supervisará atentamente durante las perfusiones para que, en caso de acontecimientos tromboembólicos, se puedan detectar y tratar de inmediato.

- Recibirá este medicamento en dosis altas en el transcurso de 1 o 2 días, y en caso de pertenecer a los grupos sanguíneos A, B o AB y padecer una enfermedad inflamatoria subyacente. En estas circunstancias, se ha notificado habitualmente que las inmunoglobulinas aumentan el riesgo de destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis).
- Se ha notificado inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal (síndrome de meningitis aséptica) relacionada con el tratamiento con inmunoglobulinas.
 - ▶ Si nota cualquiera de estos signos y síntomas después de la perfusión, incluidos dolor de cabeza grave, rigidez de nuca, mareo, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos, informe inmediatamente a su médico o al enfermero.

Su médico decidirá si es necesario realizarle más pruebas y si el tratamiento con HyQvia debe continuar.

Velocidad de perfusión

Es muy importante perfundir el medicamento a la velocidad correcta. Su médico o enfermero le aconsejarán la velocidad de perfusión adecuada para cuando se perfunda HyQvia en casa (ver sección 3, “**Cómo usar HyQvia**”).

Control durante la perfusión

Determinados efectos adversos pueden producirse con más frecuencia si:

- está recibiendo HyQvia por primera vez
- ha recibido otra inmunoglobulina y ha cambiado a HyQvia
- ha pasado mucho tiempo (por ejemplo, más de 2 o 3 intervalos de perfusión) desde la última vez que recibió HyQvia.
 - ▶ En tales casos, se le controlará con atención durante la primera perfusión y durante la primera hora después de que la perfusión haya acabado.

En los demás casos, se le controlará con atención durante la perfusión y, al menos, 20 minutos después de que haya recibido las primeras perfusiones de HyQvia.

Tratamiento domiciliario

Antes de comenzar el tratamiento domiciliario se le asignará una persona como cuidador. A usted y a su cuidador se les formará para detectar los primeros signos de efectos adversos, especialmente reacciones alérgicas. Este cuidador le ayudará a observar los posibles efectos adversos. Durante la perfusión deberá observar si se producen los primeros signos de efectos adversos (para obtener más detalles, ver sección 4, “**Posibles efectos adversos**”).

- ▶ Si aprecia cualquier efecto adverso, usted o su cuidador deberán detener la perfusión de inmediato y ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Si experimenta un efecto adverso grave, usted o su cuidador deberán buscar tratamiento de emergencia de inmediato.

Propagación de infecciones localizadas

No perfundir HyQvia en o alrededor de una zona infectada o hinchada y enrojecida de la piel ya que podría extender la infección.

No se observaron cambios a largo plazo (crónicos) de la piel en los estudios clínicos. Debe comunicarse al médico cualquier inflamación a largo plazo, bultos (nódulos) o inflamación que aparezca en el punto de perfusión y dure más de unos pocos días.

Efectos en los análisis de sangre

HyQvia contiene muchos anticuerpos diferentes, algunos de los cuales pueden interferir con los análisis de sangre (pruebas serológicas).

- ▶ Antes de realizarse un análisis de sangre, informe a su médico de su tratamiento con HyQvia.

Información sobre el material de origen de HyQvia

La inmunoglobulina humana normal 10% de HyQvia y la albúmina sérica humana (un componente de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano (la parte líquida de la sangre). Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Entre éstas se incluyen:

- una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes que están en riesgo de ser portadores de enfermedades infecciosas
- el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones.

Los fabricantes de estos productos incluyen además etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se usan medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas adoptadas para la fabricación de HyQvia se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se han relacionado con las infecciones de hepatitis A o por parvovirus B19, probablemente porque los anticuerpos asociados a estas infecciones (y que se encuentran en HyQvia) ofrecen protección.

- ▶ Se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de HyQvia, se anoten los siguientes datos en el diario del paciente:
 - el nombre del producto,
 - la fecha de administración,

- el número de lote del medicamento y
- el volumen inyectado, la velocidad de administración, el número y la ubicación de los puntos de perfusión.

Niños y adolescentes

Terapia de sustitución

Las mismas indicaciones, dosis y frecuencia de perfusión para los adultos se aplican a los niños y adolescentes (0 a 18 años).

Terapia inmunomoduladora en pacientes con PDIC

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de HyQvia en niños y adolescentes (0 a 18 años de edad) con PDIC.

Otros medicamentos y HyQvia

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Vacunas

HyQvia puede reducir el efecto de algunas vacunas, como la del sarampión, rubeola, paperas y varicela (vacunas elaboradas con virus vivos). Por ello, tras recibir HyQvia, puede que tenga que esperar hasta 3 meses antes de recibir determinadas vacunas. Puede que tenga que esperar hasta 1 año después de recibir HyQvia antes de poder recibir la vacuna del sarampión.

- ▶ Antes de vacunarse, informe a su médico o enfermero sobre su tratamiento con HyQvia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Los datos sobre los efectos del uso de la hialuronidasa humana recombinante a largo plazo sobre el embarazo, la lactancia y la fertilidad son limitados. HyQvia solo debe utilizarse en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia tras considerarlo con el médico.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con HyQvia, los pacientes podrían experimentar efectos adversos (por ejemplo, mareo o náuseas) que podrían afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si esto ocurre, debe esperar a que las reacciones desaparezcan.

HyQvia contiene sodio

Este medicamento contiene de 5,0 a 60,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de hialuronidasa humana recombinante HyQvia. Esto equivale a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

El componente Ig 10% está básicamente exento de sodio.

3. Cómo usar HyQvia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

HyQvia tiene que perfundirse bajo la piel (administración subcutánea o SC).

Su médico o enfermero iniciará el tratamiento con HyQvia, pero una vez que haya recibido las primeras perfusiones bajo supervisión médica y usted (y/o su cuidador) estén debidamente formados, podrá utilizar el medicamento en casa. Usted y su médico decidirán si puede utilizar HyQvia en casa. No comience el tratamiento con HyQvia en casa hasta que haya recibido las instrucciones completas.

Dosificación

Terapia de sustitución

Su médico calculará la dosis correcta basándose en el peso corporal, en los tratamientos anteriores que haya recibido y en su respuesta al tratamiento. La dosis de inicio recomendada es una que proporcione de 400 a 800 mg de principio activo por kg de peso corporal al mes. Al principio, recibirá un cuarto de esa dosis en intervalos de 1 semana. Las siguientes perfusiones aumentarán gradualmente a dosis mayores en intervalos de 3 a 4 semanas. A veces, el médico puede recomendar dividir las dosis más grandes y administrarlas en 2 puntos a la vez. El médico también podrá ajustar la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento.

Terapia inmunomoduladora

Su médico calculará la dosis correcta para usted basándose en los tratamientos previos que haya recibido y en su respuesta al tratamiento. Normalmente, el tratamiento comienza 1 o 2 semanas después de la última perfusión de inmunoglobulina administrada subcutáneamente con la dosis semanal equivalente calculada. Su profesional sanitario puede ajustar la dosis y la frecuencia en función de la respuesta al tratamiento.

En caso de que se supere la dosis diaria (> 120 g) o si no puede tolerar el volumen de perfusión de inmunoglobulinas, la dosis se puede dividir y administrar en el transcurso de varios días, dejando entre 48 y 72 horas entre dosis para permitir una correcta absorción; la administración de hialuronidasa también debe dividirse de la forma apropiada.

Inicio del tratamiento

El tratamiento lo iniciará un médico o enfermero con experiencia en el tratamiento de pacientes con un sistema inmunológico débil (inmunodeficiencia) y PDIC en formar a pacientes para el tratamiento domiciliario. Se le observará cuidadosamente durante la perfusión y durante, al menos, 1 hora después para ver si tolera bien el medicamento. Al principio, su médico o enfermero utilizarán una velocidad de perfusión lenta y, gradualmente, la aumentarán durante la primera perfusión y las siguientes. Una vez que el médico o enfermero haya encontrado la dosis y la velocidad de perfusión adecuadas para usted, podrá administrarse el tratamiento domiciliario.

Tratamiento domiciliario

No utilice HyQvia en casa hasta que reciba instrucciones y formación por parte del profesional sanitario.

Se le formará en:

- Técnicas asépticas (sin gérmenes) de perfusión,
- La utilización de una bomba de perfusión o una bomba de perfusión continua (si es necesario),
- El mantenimiento de un diario del paciente y
- Medidas que se deben seguir en caso de reacciones adversas graves.

Deberá seguir minuciosamente las instrucciones de su médico en cuanto a la dosis, la velocidad de perfusión y la planificación a la hora de perfundir HyQvia, para que el tratamiento funcione.

Se recomiendan las siguientes velocidades de perfusión para Ig 10 % por punto de perfusión:

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras 2 perfusiones (ml/hora/punto de perfusión)	2 a 3 perfusiones siguientes (ml/hora/punto de perfusión)	Primeras 2 perfusiones (ml/hora/punto de perfusión)	2 a 3 perfusiones siguientes (ml/hora/punto de perfusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la perfusión	80	160	240	300

Las velocidades de perfusión indicadas son para un solo punto de perfusión. En caso de que el paciente necesite 2 o 3 puntos de perfusión, las velocidades de perfusión pueden ajustarse en consecuencia (es decir, duplicarse o triplicarse en función de la velocidad máxima de perfusión de la bomba).

Si se produce una pérdida en el punto de perfusión

Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero si otro tamaño de aguja sería más adecuado para usted. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisarlo el médico.

Si usa más HyQvia del que debe

Si cree que ha usado más HyQvia del que debe, consulte a su médico lo antes posible.



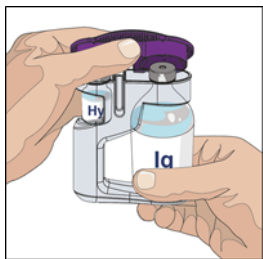
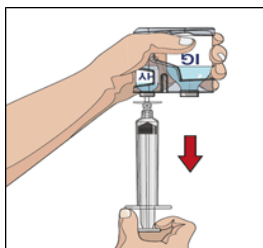
Si olvidó usar HyQvia

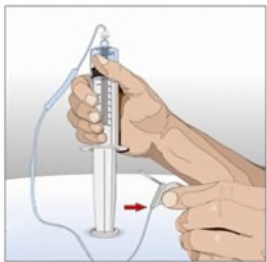
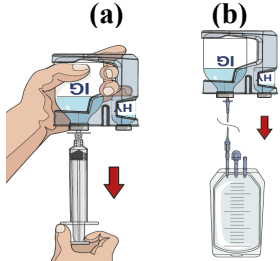
No se administre una dosis doble de HyQvia para compensar las dosis olvidadas. Si cree que ha olvidado una dosis, consulte a su médico lo antes posible.

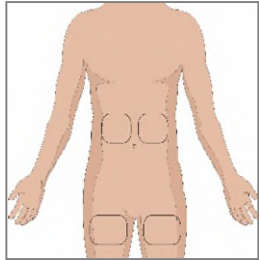

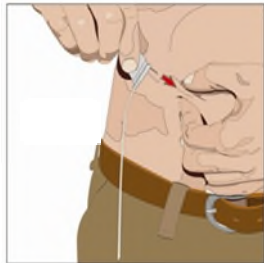
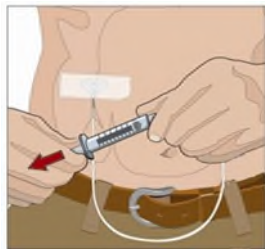
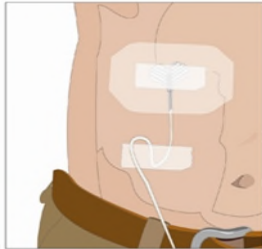
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

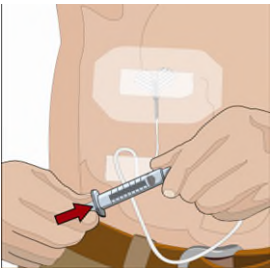

En la sección siguiente se ofrecen instrucciones detalladas sobre el uso.

<p>1. Sacar HyQvia de la caja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deje que los viales alcancen la temperatura ambiente. Esto puede tardar hasta 60 minutos. No utilice aparatos para calentar, como los microondas. • No caliente ni agite HyQvia. • <i>Compruebe cada vial de HyQvia antes de su uso:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de caducidad: No lo utilice después de la fecha de caducidad. • Color: <ul style="list-style-type: none"> o La hialuronidasa humana recombinante debe ser transparente e incolora. o La inmunoglobulina humana normal 10% debe ser transparente e incolora o ligeramente amarillenta. o No lo utilice si alguno de los líquidos está turbio o contiene partículas. • Tapa protectora: La unidad de vial doble cuenta con una tapa protectora morada. No utilizar el producto si no tiene la tapa protectora. 	
--	--

<p>2. Preparar todos los materiales: Prepare <i>todos los materiales</i> para la perfusión. Estos incluyen: unidad(es) de vial doble de HyQvia, materiales para la perfusión (aguja subcutánea, envase de la solución (bolsa o jeringa), venda estéril y esparadrapo, tubos de la bomba, dispositivos de transferencia, jeringas, gasa y esparadrapo), contenedor para objetos punzantes, bomba y libro de registro del tratamiento, así como otros materiales que sean necesarios.</p>	
<p>3. Preparar una zona de trabajo limpia.</p>	
<p>4. Lavarse las manos: Lávese las manos minuciosamente. Coloque todos los materiales necesarios y ábralos según las indicaciones de su profesional sanitario.</p>	
<p>5. Abrir la(s) unidad(es) de vial doble:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la(s) tapa(s) protectora(s) morada(s) y asegúrese de retirar la tapa azul de los viales. De lo contrario, retire manualmente las tapas azules para exponer los tapones del vial. • Prepare la transferencia de la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia limpiando los tapones de los viales con alcohol, si está indicado, y deje secar al aire (al menos 30 segundos). 	
<p>6. Preparar el vial de hialuronidasa humana recombinante (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la jeringa estéril más pequeña del envase y conéctela a una aguja o punta sin toma de aire (dispositivo). • Tire del émbolo y llene la jeringa más pequeña con la cantidad de aire equivalente a la cantidad de hialuronidasa humana recombinante del/de los vial(es) HY. • Retire la tapa protectora de la aguja/el dispositivo de transferencia sin toma de aire. • Inserte la punta de la aguja/el dispositivo de transferencia sin toma de aire en el centro del tapón del vial y empuje hacia abajo. Introduzca el aire en el vial. • Gire el vial hacia abajo manteniendo la aguja/el dispositivo de transferencia sin toma de aire en él. La punta de la jeringa apuntará hacia arriba. • Extraiga en la jeringa todo el contenido de hialuronidasa humana recombinante. • Repita el paso 6 si se necesita más de un vial de hialuronidasa humana recombinante para la dosis. • Si es posible, combine toda la hialuronidasa humana recombinante necesaria para la dosis completa de IgG en la misma jeringa. • Apunte con la jeringa hacia arriba y retire todas las burbujas de aire golpeando ligeramente la jeringa con el dedo. Lentamente y con cuidado, empuje el émbolo para retirar todo el aire que quede. 	

<p>7. Preparar la aguja con la hialuronidasa humana recombinante (HY): SI se utiliza el método de empuje para administrar (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conecte la jeringa llena de hialuronidasa humana recombinante a la aguja. • Empuje el émbolo de la jeringa más pequeña para retirar el aire y llene la aguja hasta las aletas con la hialuronidasa humana recombinante. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nota:</i> Puede que el profesional sanitario recomiende utilizar un conector en “Y” (para más de un punto) u otra configuración de la aguja. <p>SI se utiliza el método de bombeo para administrar (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conecte la jeringa llena de hialuronidasa humana recombinante (HY) al tubo de la bomba y conecte la aguja. • Empuje el émbolo de la jeringa (el tamaño puede variar debido a un mayor volumen) para eliminar el aire y llene el tubo de la bomba y la aguja hasta las alas de la aguja con la hialuronidasa humana recombinante. 	
<p>8. Preparar el vial de inmunoglobulina humana normal 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prepare la transferencia de la inmunoglobulina 10% de HyQvia limpiando los tapones de los viales con una toallita impregnada en alcohol por separado, si está indicado, y deje secar al aire (al menos 30 segundos). • La inmunoglobulina humana normal 10% de HyQvia puede perfundirse, <ul style="list-style-type: none"> o combinando los viales en la jeringa más grande (a) o una bolsa de perfusión (b) según las indicaciones del personal sanitario, dependiendo de la bomba que se vaya a usar; o o directamente del vial IG. Inserte la punta de los tubos de la bomba con toma de aire o la punta y la aguja de ventilación en los viales de inmunoglobulina humana normal 10%. Llene los tubos de la bomba de administración y espere a que la hialuronidasa humana recombinante se haya administrado. • Si hace falta más de un vial para una dosis completa, pinche los siguientes viales después de que el primer vial haya sido administrado totalmente. 	
<p>9. Preparar la bomba: Siga las instrucciones del fabricante a la hora de preparar la bomba.</p>	

<p>10. Preparar el punto de perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elija los puntos de perfusión en la parte central o superior del abdomen o el muslo. Vea la imagen de las ubicaciones de los puntos de perfusión. <ul style="list-style-type: none"> o Seleccione los puntos en lados opuestos del cuerpo si se le ha indicado que perfunda en dos puntos para dosis superiores a 600 ml. o Si va a utilizar tres puntos, deben estar separados por una distancia de 10 cm. • Evite zonas óseas, vasos sanguíneos visibles, cicatrices y zonas con inflamación o infección. • Rote los puntos de perfusión eligiendo puntos en lados opuestos del cuerpo en las siguientes perfusiones. • Limpie los puntos de perfusión con alcohol si así lo indica su profesional sanitario. Deje secar (al menos 30 segundos). 	 
<p>11. Insertar la aguja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la cubierta de la aguja. Pellizque firmemente al menos entre 2 y 2,5 cm de piel entre dos dedos. • Inserte la aguja completamente hasta las aletas con un movimiento rápido directamente en la piel con un ángulo de 90 grados. Las aletas de la aguja deben quedar planas sobre la piel. • Fije la aguja con esparadrapo estéril. • Repita este paso si tiene un segundo o tercer punto de perfusión. 	<p>Ángulo de 90° en relación con la piel</p> 
<p>12. Comprobar la colocación correcta de la aguja antes de comenzar la perfusión si así lo indica el profesional sanitario.</p>	
<p>13. Fijar la aguja a la piel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fije las agujas en su sitio colocando esparadrapo transparente estéril sobre la aguja. • Compruebe los puntos de perfusión de vez en cuando por si hubiera desplazamientos o fugas. 	

<p>14. Administrar primero la perfusión de hialuronidasa humana recombinante: Divida el contenido a partes iguales entre todos los puntos, si se utiliza más de un punto. Si se utiliza el método de empuje para administrar HY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empuje lentamente el émbolo de la jeringa más pequeña con la hialuronidasa humana recombinante a una velocidad inicial por punto de perfusión de aproximadamente 1 a 2 ml por minuto y aumentela según la tolerancia. <p>Si se utiliza el método de bombeo para administrar HY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si está utilizando una bomba, prepárela para que perfunda la hialuronidasa humana recombinante a una velocidad inicial por punto de perfusión de 60 a 120 ml/hora/punto y aumentela según la tolerancia. 	
<p>15. Administrar la inmunoglobulina humana normal 10%: Tras perfundir todo el contenido de la jeringa más pequeña (hialuronidasa humana recombinante), retire la jeringa del conector de la aguja o de los tubos de la bomba. Acople los tubos de la bomba al recipiente o al vial de Ig o la jeringa más grande que contiene la inmunoglobulina humana normal 10% a la aguja. Administre la inmunoglobulina humana normal 10% con una bomba a las velocidades indicadas por su profesional sanitario e inicie la perfusión.</p>	
<p>16. Lavar los tubos de la bomba cuando termine la perfusión si así lo indica su profesional sanitario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si así lo indica su profesional sanitario, acople una bolsa de solución salina a los tubos de la bomba/aguja para hacer pasar la inmunoglobulina humana normal 10% hasta las aletas de la aguja. 	
<p>17. Retirar la aguja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la aguja aflojando el apósito en todos los bordes. • Tire de las aletas hacia arriba y hacia fuera. • Presione suavemente con una gasa sobre el punto de la aguja y cubra con un apósito protector. • Tire la aguja al contenedor para objetos punzantes. <ul style="list-style-type: none"> o Deseche el contenedor según las instrucciones proporcionadas o póngase en contacto con su profesional sanitario. 	
<p>18. Registrar la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la etiqueta separable del vial de HyQvia que contiene el número de lote del producto y su fecha de caducidad y colóquela en el libro de registro del tratamiento. • Escriba la fecha, la hora, la dosis, los puntos de perfusión (para ayudar a la hora de rotar los puntos) y cualquier reacción a la perfusión. • Tire los restos que queden en el vial y los materiales desechables según las recomendaciones de su profesional sanitario. • Realizar el seguimiento con el médico según las indicaciones. 	

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos, como cefalea, escalofríos o dolores corporales, se pueden reducir disminuyendo la velocidad de perfusión.

Efectos adversos graves

La perfusión de medicamentos como HyQvia, en ocasiones, puede provocar reacciones alérgicas graves aunque raras. Puede experimentar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico. Los médicos están al corriente de estos posibles efectos adversos y le controlarán durante y tras las perfusiones iniciales.

Los signos o síntomas típicos incluyen: sensación de aturdimiento, mareo, o pérdida de conocimiento, erupción cutánea y picor, hinchazón de la boca o garganta, dificultad para respirar, sibilancia (sonido silbante que se produce al respirar), frecuencia cardíaca anormal, dolor en el pecho, tono azulado de labios o dedos de manos y pies, visión borrosa.

- Si nota cualquiera de los siguientes signos durante la perfusión, informe inmediatamente a su médico o al enfermero.
- Cuando utilice HyQvia en casa, deberá llevar a cabo la perfusión en presencia de un cuidador asignado que le ayudará a vigilar las reacciones alérgicas, a detener la perfusión y a solicitar ayuda si fuera necesario.
- Consulte también la sección 2 de este prospecto sobre el riesgo de reacciones alérgicas y el uso de HyQvia en casa.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 perfusiones):

Reacciones locales en el punto de perfusión (se incluyen todos los puntos de perfusión enumerados a continuación). Estas reacciones suelen desaparecer en unos pocos días.

Efectos adversos frecuentes (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10 perfusiones):

- dolor de cabeza
- malestar (náuseas)
- dolor abdominal/dolor a la palpación del abdomen
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- reacciones en el punto de perfusión, incluidas dolor, molestias, dolor a la palpación, enrojecimiento, hinchazón y picor
- sensación de calor, fiebre
- debilidad (astenia), cansancio (fatiga), falta de energía (letargo) y sensación de malestar general

Efectos adversos poco frecuentes (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 perfusiones):

- mareo
- migraña
- sensaciones de entumecimiento, hormigueo, agujetas (parestesia)
- temblor
- latido cardíaco rápido (taquicardia)
- presión arterial alta (hipertensión)
- hinchazón del estómago (distensión abdominal)
- diarrea
- vómitos
- erupción
- picor (prurito)
- erupción con picor (urticaria)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor articular (artralgia)

- dolor de espalda
- dolor en las extremidades (incluidas molestias en las extremidades)
- dolor torácico musculoesquelético
- rigidez articular
- reacciones en el punto de la perfusión (como cambio de color, contusión, enrojecimiento [hematoma], sangrado [hemorragia], punción del vaso sanguíneo, masa [nódulo], induración, hinchazón [edema], escalofríos, sensación de ardor, erupción)
- hinchazón genital

Efectos adversos raros (pueden ocurrir hasta en 1 de cada 1 000 perfusiones):

- ictus
- presión arterial baja (hipotensión)
- dificultad para respirar (disnea)
- dolor inguinal
- orina marrón (hemosiderinuria)
- sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- inflamación del punto de perfusión
- calor en el punto de perfusión
- sensaciones de entumecimiento, hormigueo y agujetas en el punto de perfusión (parestesia en el punto de perfusión)
- resultado positivo en la prueba de Coombs

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- pérdida en el punto de perfusión
- síndrome pseudogripal (enfermedad de tipo gripal)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de HyQvia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C). No congelar.

No agitar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

No utilice este medicamento si observa que las soluciones tienen aspecto turbio o si tienen partículas o sedimentos.

Tras su apertura, deseche cualquier resto de solución no utilizada de los viales.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de HyQvia

HyQvia es una unidad de vial doble que contiene:

- una solución de hialuronidasa humana recombinante (Paso 1 de HyQvia/Perfundir primero) y
- una solución de inmunoglobulina humana normal 10% (Paso 2 de HyQvia/Perfundir segundo).

El contenido de cada vial se describe a continuación:

1. Hialuronidasa humana recombinante

Este vial contiene hialuronidasa humana recombinante.

Los demás componentes son cloruro de sodio, fosfato de sodio, albúmina humana, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico, cloruro de calcio y agua para preparaciones inyectables (ver también sección 2, “**HyQvia contiene sodio**”).

2. Inmunoglobulina humana normal 10%

Un ml de la solución de este vial contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal de la que, al menos, el 98% es inmunoglobulina G (IgG).

El principio activo de HyQvia es inmunoglobulina humana normal. Este medicamento contiene trazas de inmunoglobulina A (IgA) (no más de 140 microgramos/ml, 37 microgramos de media).

Los demás componentes de este vial son glicina y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

HyQvia 100 mg/ml solución para perfusión por vía subcutánea (perfusión bajo la piel)

HyQvia se suministra en un envase que contiene:

- un vial de vidrio de hialuronidasa humana recombinante y
- un vial de vidrio de inmunoglobulina humana normal 10%.

La hialuronidasa humana recombinante es una solución transparente e incolora.

La inmunoglobulina humana normal 10% es una solución transparente e incolora o ligeramente amarillenta.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (ml)	Proteína (g)	Volumen (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

Responsable de la fabricación:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.