

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 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 (SCIg)\*

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<sub>1</sub> ≥ 56,9%

IgG<sub>2</sub> ≥ 26,6%

IgG<sub>3</sub> ≥ 3,4%

IgG<sub>4</sub> ≥ 1,7%

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

\*Producido a partir de plasma de donantes humanos.

### Excipientes con efectos conocidos

- Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

La hialuronidasa humana recombinante 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 (perfusión).

IG 10% es una solución transparente o ligeramente opalescente e incolora o ligeramente amarillenta.

La solución tiene un pH de 4,6–5,1 y una osmolalidad de 240–300 mOsmol/kg.

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria 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.

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.  
El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética 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:

*Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria (tal como se definen en 4.1)*

*Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina*

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

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas 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 administrada por vía intravenosa*

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. 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 administrada por vía subcutánea*

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

### *Inmunodeficiencias secundarias (tal como se definen en 4.1.)*

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. 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.

### *Población pediátrica*

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada. 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.
- Antes de la administración, examine visualmente ambos componentes de HyQvia para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas.
- Espere a que el producto refrigerado alcance la temperatura ambiente antes de usarlo. No utilice aparatos para calentar, como los microondas.
- No agitar.
- Este medicamento consta de dos viales. No mezcle los componentes de este medicamento.

Cada vial de IG 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de hialuronidasa humana recombinante como se indica en la tabla siguiente. Se debe administrar el contenido completo del vial de hialuronidasa humana recombinante independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de IG 10%. Los dos componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja, comenzando por la hialuronidasa humana recombinante seguida de IG 10%, tal y como se describe a continuación.

<b>Esquema de administración de HyQvia.</b>		
<b>Hialuronidasa humana recombinante</b>	<b>Inmunoglobulina humana normal 10%</b>	
<b>Volumen (ml)</b>	<b>Proteína (gramos)</b>	<b>Volumen (ml)</b>
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

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

En caso de que la perfusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisararla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa. Se formará al paciente 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 tratamiento, en el

reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede utilizarse para administrar una dosis terapéutica completa en uno o dos lugares de perfusión con una periodicidad máxima de una vez cada cuatro semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares 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.

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/lugar 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 hialuronidasa humana recombinante de 1,25 ml, utilice una aguja de 18-22 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.

Los lugares recomendados para la perfusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan dos lugares, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. 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.

Se recomienda administrar la hialuronidasa humana recombinante 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 el tratamiento con HyQvia.

Primero, se perfunde la dosis completa de hialuronidasa humana recombinante a una velocidad de 1 a 2 ml/minuto por lugar de perfusión o en función de la tolerancia. En los diez minutos siguientes a la administración de la hialuronidasa humana recombinante, inicie la perfusión de la dosis completa de IG 10% por lugar de perfusión utilizando la misma aguja subcutánea.

Se recomiendan las siguientes velocidades de perfusión para IG 10% por lugar de perfusión:

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar de perfusión)	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar 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 lugar 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 uso del medicamento, 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 hialuronidasa humana recombinante.

### 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.

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 el tratamiento.

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 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 ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar 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 IgG 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 hialuronidasa humana recombinante

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

### Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 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.

### 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.

### Insuficiencia renal aguda

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; 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 AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, 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 inmunoglobulina intravenosa 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.

### Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia

Este medicamento no contiene azúcares.

### 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  $\beta$ -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 hialuronidasa humana recombinante) 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 hialuronidasa humana recombinante contiene la cantidad siguiente (mg) de sodio por vial:

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

Esto equivale a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta diaria máxima que recomienda la OMS de 2 g de sodio para adultos.

#### 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 ensayos 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 HyQvia. 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 ensayos sobre toxicidad para el desarrollo y la reproducción con hialuronidasa humana recombinante en ratones y conejos. No se asoció ningún efecto adverso sobre el embarazo y el desarrollo fetal a anticuerpos anti-rHuPH20. En estos estudios, los anticuerpos maternos contra la hialuronidasa humana recombinante se transfirieron a la cría en el útero. Actualmente se desconocen los efectos de los anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia 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 HyQvia.

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 hialuronidasa humana recombinante 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 influencia de HyQvia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante (ver sección 4.8).

## **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 y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

#### *Inmunoglobulina humana normal*

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.

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

Reacciones locales en los lugares 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 la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

#### *Hialuronidasa humana recombinante*

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia poscomercialización de la hialuronidasa humana recombinante 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 lugar 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 hialuronidasa humana recombinante*

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. 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 hialuronidasa humana recombinante.

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 perfusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC y nivel de término preferido).

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.

<b>Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia</b>				
<b><u>Clasificación de Órganos del Sistema MedDra (SOC)</u></b>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>

<b>Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia</b>				
<b><u>Clasificación de Órganos del Sistema MedDra (SOC)</u></b>	<b><u>Muy frecuentes</u></b>	<b><u>Frecuentes</u></b>	<b><u>Poco frecuentes</u></b>	<b><u>Raras</u></b>
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluidos dolor y dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea	Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (total) <sup>a</sup> : dolor en el lugar de perfusión (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de perfusión (incluido, prurito vulvovaginal)  Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de perfusión, contusión en el lugar de perfusión (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de perfusión (incluidos nódulos), calor en el lugar de perfusión, induración del lugar de perfusión, edema gravitacional/hinchazón genital <sup>b</sup> (incluidos edema genital e hinchazón escrotal y tumefacción vulvovaginal)  Edema (incluido edema periférico, hinchazón), escalofrío, hiperhidrosis	Sensación de ardor
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculoesquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, erupción (incluida eritematosa, papular, maculopapular), prurito, urticaria	
Trastornos vasculares			Hipertensión, aumento de la presión arterial	
Trastornos renales y urinarios				Hemosiderinuria

<sup>a</sup> Las siguientes RA no se incluyen en la tabla pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de perfusión.

<sup>b</sup> El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización (la frecuencia de estas reacciones es: frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]):

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de perfusión.

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e inflamación en la zona de perfusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

#### Población pediátrica

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.

#### 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 (inmunoglobulina humana normal): sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, código ATC: J06BA01

### Mecanismo de acción

El componente IG 10% proporciona el efecto terapéutico de este medicamento. La hialuronidasa humana recombinante 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.

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 hialuronidasa humana recombinante 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

La eficacia y seguridad de HyQvia ha sido evaluada en un estudio en fase 3 (160603) en 83 pacientes con EIP. Los pacientes fueron tratados con HyQvia a intervalos de 3 o 4 semanas durante un total de 12 meses (después de un breve periodo de valoración). La dosis de HyQvia 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 tres meses de administración intravenosa de IG 10%: la estimación puntual de la tasa analizada de todas las infecciones fue de 2,97 (95% CI: 2,51 a 3,47) para HyQvia y 4,51 (95% CI: 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 lugares de perfusión por mes para HyQvia fue de 1,09, que es ligeramente inferior al número medio de lugares de perfusión intravenosa de IG 10% utilizados en este estudio (1,34), y considerablemente menor que el número medio de lugares 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 EIP. La exposición combinada global de los pacientes con EIP 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.

### Población pediátrica

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.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Los datos de los ensayos clínicos de HyQvia 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.

La farmacocinética de HyQvia se evaluó en un ensayo clínico en pacientes con EIP de 12 años o más. 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.

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

<b>Parámetros farmacocinéticos de HyQvia comparados con la administración intravenosa de IG 10%</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>HyQvia Promedio (95% CI) N=60</b>	<b>IVIG 10% Promedio (95% CI) N=68</b>
C <sub>máx</sub> [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C <sub>mín</sub> [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 <sub>máx</sub> [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)

### Población pediátrica

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

## 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 hialuronidasa humana recombinante. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratones, conejos y macacos expuestos a los anticuerpos que se unen a la hialuronidasa humana recombinante 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 hialuronidasa humana recombinante 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 y 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 hialuronidasa humana recombinante 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 producto debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su uso. No utilizar aparatos para calentar, como las microondas.



IG 10% es una solución transparente o ligeramente opalescente e incolora o ligeramente amarillenta. La hialuronidasa humana recombinante es una solución transparente e incolora.

Antes de la administración, se deben examinar visualmente los 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 hialuronidasa humana recombinante 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 hialuronidasa humana recombinante para obtener la dosis requerida de la perfusión, la IG 10% y/o la hialuronidasa humana recombinante 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 107<sup>quater</sup>, 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).

**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. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

##### Solución para perfusión

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 dos 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**

Solución para perfusión.

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**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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 dos 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) y 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**

El vial de inmunoglobulinas está preparado a partir de la sangre de personas sanas. El medicamento actúa exactamente igual que las inmunoglobulinas presentes de forma natural en la sangre. La hialuronidasa humana recombinante es una proteína que facilita la perfusión (por goteo) de la inmunoglobulina bajo la piel y su llegada al sistema circulatorio.

##### **Para qué se utiliza HyQvia**

HyQvia se utiliza en pacientes con un sistema inmunológico débil que no tienen suficientes anticuerpos en la sangre y tienden a padecer infecciones frecuentes. Las dosis regulares y suficientes de HyQvia pueden aumentar los niveles anormalmente bajos de las inmunoglobulinas en la sangre hasta los niveles normales (terapia de sustitución).

HyQvia se prescribe como terapia de sustitución a pacientes que no tienen suficientes anticuerpos, 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.

## **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).

### **Advertencias y precauciones**

Deben tenerse en cuenta las siguientes advertencias y precauciones antes de recibir o utilizar HyQvia. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.

### **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.

### Reacciones alérgicas:

Puede ser alérgico 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

Su médico o enfermero perfundirá primero HyQvia despacio y, con cuidado, le controlará durante las primeras perfusiones para que, en caso de reacción alérgica, se pueda detectar y tratar de inmediato.

- ▶ 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.

### 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 en casa

Antes de comenzar el tratamiento en casa 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 lugar 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 tratamiento:

- 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 lugares de perfusión.

### **Niños y adolescentes**

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

### **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.

### Vacunaciones

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.

### **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 5,0–60,5 mg de sodio (el componente principal de la sal de cocina y de mesa) en cada vial de hialuronidasa humana recombinante HyQvia. Esto equivale a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta máxima diaria de sodio que recomienda la OMS para adultos. 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

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 dos lugares a la vez. El médico también podrá ajustar la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento.

### Inicio del tratamiento

El tratamiento lo iniciará un médico o enfermero con experiencia en el tratamiento de pacientes con un sistema inmunológico débil y en formar a pacientes para el tratamiento en casa. 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 en casa.

### Tratamiento en casa

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 de tratamiento 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.

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar de perfusión)	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar 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 se produce una pérdida en el lugar 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**



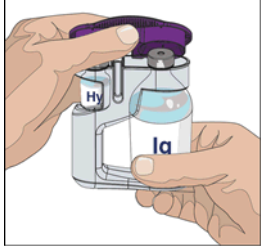
Si cree que ha usado más HyQvia del que debe, consulte a su médico lo antes posible.

## 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.

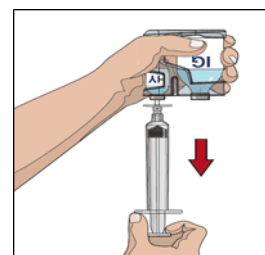
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

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

<p><b>1. Sacar HyQvia de la caja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Deje que los viales alcancen la temperatura ambiente. Esto puede tardar hasta 60 minutos. No utilice aparatos para calentar, como los microondas.</li><li>• <b>No caliente ni agite HyQvia.</b></li><li>• <i>Compruebe cada vial de HyQvia antes de su uso:</i><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fecha de caducidad:</b> No lo utilice después de la fecha de caducidad.</li><li>• <b>Color:</b><ul style="list-style-type: none"><li>o La hialuronidasa humana recombinante debe ser transparente e incolora.</li><li>o La inmunoglobulina humana normal 10% debe ser transparente e incolora o ligeramente amarillenta.</li><li>o No lo utilice si alguno de los líquidos está turbio o contiene partículas.</li></ul></li><li>• <b>Tapa protectora:</b> La unidad de vial doble cuenta con una tapa protectora morada. No utilizar el producto si no tiene la tapa protectora.</li></ul></li></ul>	
<p><b>2. Preparar todos los materiales:</b> 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><b>3. Preparar una zona de trabajo limpia.</b></p>	
<p><b>4. Lavarse las manos:</b> Lávese las manos minuciosamente. Coloque todos los materiales necesarios y ábralos según las indicaciones de su profesional sanitario.</p>	
<p><b>5. Abrir la(s) unidad(es) de vial doble:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• 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).</li></ul>	

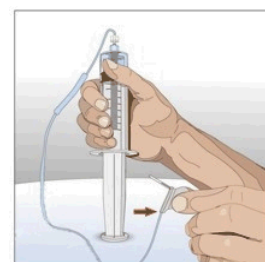
**6. Preparar el vial de hialuronidasa humana recombinante (HY):**

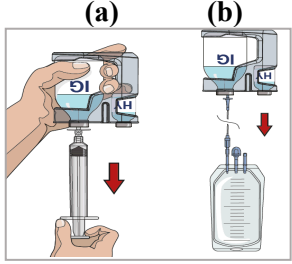
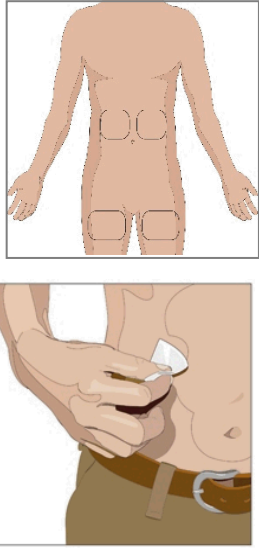
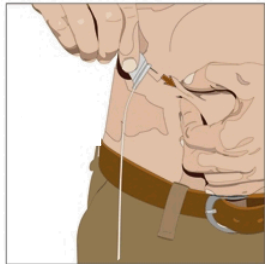
- Retire la jeringa estéril más pequeña del envase y conéctela a una aguja o punta sin toma de aire (dispositivo).
- Tire del émbolo y llene la jeringa más pequeña con la cantidad de aire equivalente a la cantidad de hialuronidasa humana recombinante del/de los vial(es) HY.
- Retire la tapa protectora 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.

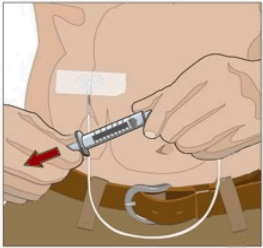
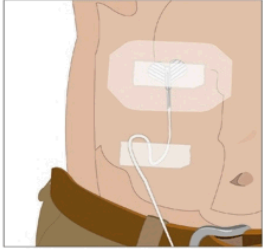
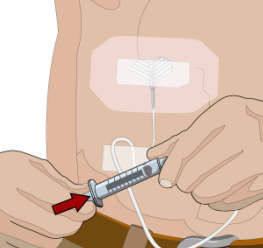
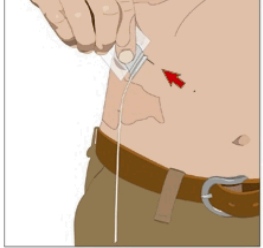


**7. Preparar la aguja con la hialuronidasa humana recombinante (HY):**

- 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.
  - *Nota:* Puede que el profesional sanitario recomiende utilizar un conector en “Y” (para más de un lugar) u otra configuración de la aguja.



<p><b>8. Preparar el vial de inmunoglobulina humana normal 10%:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prepare la transferencia de la inmunoglobulina 10% de HyQvia limpiando los tapones de los viales con alcohol, si está indicado, y deje secar al aire (al menos 30 segundos).</li> <li>• La inmunoglobulina humana normal 10% de HyQvia puede perfundirse <ul style="list-style-type: none"> <li>o combinando los viales en la jeringa más grande <b>(a)</b> o una bolsa de perfusión <b>(b)</b> según las indicaciones del personal sanitario, dependiendo de la bomba que se vaya a usar; o</li> <li>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.</li> </ul> </li> <li>• 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.</li> </ul>	
<p><b>9. Preparar la bomba:</b> Siga las instrucciones del fabricante a la hora de preparar la bomba.</p>	
<p><b>10. Preparar el lugar de perfusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elija los lugares de perfusión en la parte central o superior del abdomen o el muslo. Vea la imagen de las ubicaciones de los lugares de perfusión. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Seleccione los lugares en lados opuestos del cuerpo si se le ha indicado que perfunda en dos lugares para dosis superiores a 600 ml.</li> </ul> </li> <li>• Evite zonas óseas, vasos sanguíneos visibles, cicatrices y zonas con inflamación o infección.</li> <li>• Rote los lugares de perfusión eligiendo lugares en lados opuestos del cuerpo en las siguientes perfusiones.</li> <li>• Limpie los lugares de perfusión con alcohol si así lo indica su profesional sanitario. Deje secar (al menos 30 segundos).</li> </ul>	
<p><b>11. Insertar la aguja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire la cubierta de la aguja. Pellizque firmemente al menos entre 2 y 2,5 cm de piel entre dos dedos.</li> <li>• 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.</li> <li>• Fije la aguja con esparadrapo estéril.</li> <li>• Repita este paso si tiene un segundo lugar de perfusión.</li> </ul>	<p>Ángulo de 90° en relación con la piel</p> 

<p><b>12. Comprobar la colocación correcta de la aguja antes de comenzar la perfusión si así lo indica el profesional sanitario.</b></p>	
<p><b>13. Fijar la aguja a la piel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fije las agujas en su sitio colocando esparadrapo transparente estéril sobre la aguja.</li> <li>• Compruebe los lugares de perfusión de vez en cuando por si hubiera desplazamientos o fugas.</li> </ul>	
<p><b>14. Administrar primero la perfusión de hialuronidasa humana recombinante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empuje lentamente el émbolo de la jeringa más pequeña con la hialuronidasa humana recombinante a una velocidad inicial por lugar de perfusión de aproximadamente 1 a 2 ml por minuto y aumentela según la tolerancia.</li> <li>• Si está utilizando una bomba, prepárela para que perfunda la hialuronidasa humana recombinante a una velocidad inicial por lugar de perfusión de 60 a 120 ml/hora y aumentela según la tolerancia.</li> </ul>	
<p><b>15. Administrar la inmunoglobulina humana normal 10%:</b>  Tras perfundir todo el contenido de la jeringa más pequeña (hialuronidasa humana recombinante), retire la jeringa del conector de la aguja o de la bomba.  Acople los tubos de la bomba 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><b>16. Lavar los tubos de la bomba cuando termine la perfusión si así lo indica su profesional sanitario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si así lo indica su profesional sanitario, acople una bolsa de suero salino a los tubos de la bomba/aguja para hacer pasar la inmunoglobulina humana normal 10% hasta las aletas de la aguja.</li> </ul>	
<p><b>17. Retirar la aguja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire la aguja aflojando el apósito en todos los bordes.</li> <li>• Tire de las aletas hacia arriba y hacia fuera.</li> <li>• Presione suavemente con una gasa sobre el lugar de la aguja y cubra con un apósito protector.</li> <li>• Tire la aguja al contenedor para objetos punzantes. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Deseche el contenedor según las instrucciones proporcionadas o póngase en contacto con su profesional sanitario.</li> </ul> </li> </ul>	

<p><b>18. Registrar la perfusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Escriba la fecha, la hora, la dosis, los lugares de perfusión (para ayudar a la hora de rotar los lugares) y cualquier reacción a la perfusión.</li> <li>• Tire los restos que queden en el vial y los materiales desechables según las recomendaciones de su profesional sanitario.</li> <li>• Realizar el seguimiento con el médico según las indicaciones.</li> </ul>	
---	--

#### 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):

Dolor en el lugar de perfusión, incluido malestar y dolor a la palpación leves a moderados. Estas reacciones suelen desaparecer en unos pocos días.

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

Reacciones en el lugar de perfusión. Entre ellas se incluyen enrojecimiento, hinchazón, picazón, endurecimiento y erupción en el lugar de perfusión. Estas reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días. Dolor de cabeza, cansancio, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor muscular o dolor articular, dolor en el pecho, fiebre, sensación de debilidad o malestar.

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

Escalofríos, migraña, aumento de la presión arterial, mareo, sensación de repleción abdominal, erupción cutánea/erupción alérgica/enrojecimiento, picazón, dolor en el pecho, de brazos y/o piernas, hinchazón de los genitales (resultante de la propagación de la hinchazón desde el lugar de la perfusión), hinchazón piernas, pies y tobillos, determinación de anticuerpos positivos en análisis de sangre.



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

Hipersensibilidad, enfermedad de tipo gripal y pérdida en el lugar de perfusión, inflamación de las membranas que recubren el cerebro (meningitis aséptica).

#### Efectos adversos observados con medicamentos similares

Los siguientes efectos adversos se han observado con la perfusión de medicamentos similares a la inmunoglobulina humana normal 10% administrados bajo la piel (de forma subcutánea). Aunque estos efectos adversos no se han observado con HyQvia, es posible que ocurran en personas que lo utilizan.

Temblor, cosquilleo bucal, aumento de la frecuencia cardíaca, reacciones alérgicas, rubefacción o palidez, frialdad de pies o manos, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, sudoración excesiva, agarrotamiento muscular, cambios en las pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa elevada).

Los siguientes efectos adversos raros se han observado en pacientes que utilizan medicamentos similares a la inmunoglobulina humana normal 10% administrados en vena (de forma intravenosa). Estas reacciones no se han observado con HyQvia, pero hay una pequeña posibilidad de que ocurran en personas que lo utilizan.

Coágulos en los vasos sanguíneos (reacciones tromboembólicas) que provoquen ataques al corazón, ictus, bloqueo de las venas profundas o de los vasos sanguíneos que suministran a los pulmones (embolia pulmonar), fallo o insuficiencia renal, destrucción de glóbulos rojos (hemólisis).

#### **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 y 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 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:

<b>Hialuronidasa humana recombinante</b>	<b>Inmunoglobulina humana normal 10%</b>	
<b>Volumen (ml)</b>	<b>Proteína (gramos)</b>	<b>Volumen (ml)</b>
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  
Tel/Tél: +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 AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

Takeda HELLAS SA  
Tel: +30 2106387800  
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

### **Polska**

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

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 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 ΑΕ  
Τηλ.: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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) 2830 640 902  
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>.

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES  
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

### **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe final del estudio PASS impuesto sin intervención para los medicamentos mencionados anteriormente, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

El informe final del estudio presentado por el titular de la autorización de comercialización cumple con su obligación de realizar un PASS para evaluar la seguridad y el uso a largo plazo de HyQvia en pacientes que reciben tratamiento con HyQvia tal como se impuso en el momento de la autorización de comercialización inicial.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles sobre el informe final del estudio PASS, el PRAC consideró que se justificaban cambios en las condiciones de la autorización de comercialización.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas de los resultados del estudio del medicamento mencionado anteriormente, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.