



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HyQvia 100 mg/mL, solución para infusión

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):

IgG1 \geq 56,9%

IgG2 \geq 26,6%

IgG3 \geq 3,4%

IgG4 \geq 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 infusión (infusión).

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 de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

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 con sobrepeso.

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 infusiones 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 infusión 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.

Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección.

La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

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.

Esquema de administración de HyQvia.		
Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (mL)	Proteína (gramos)	Volumen (mL)
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 infusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas y/o más de un lugar de infusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisararlo el médico.

En caso de que la infusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa. Se formará al paciente en las técnicas de infusión, en el uso de una bomba de infusión



o bomba de infusión continua, en el mantenimiento de un diario del paciente, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede utilizarse para administrar una dosis terapéutica completa en uno o dos lugares de infusión con una periodicidad máxima de una vez cada cuatro semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares de infusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de infusión 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 infundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por infusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la infusión con ritmos de 300 mL/h/lugar de infusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de infusión 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 infusión 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 infundir 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 infunde la dosis completa de hialuronidasa humana recombinante a una velocidad de 1 a 2 mL/minuto por lugar de infusión o en función de la tolerancia. Dentro de los diez minutos siguientes a la administración de la hialuronidasa humana recombinante infunda la dosis completa de IG 10% por el lugar de infusión utilizando la misma aguja subcutánea.

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

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras dos infusiones (mL/hora/lugar de infusión)	2-3 infusiones siguientes (mL/hora/lugar de infusión)	Primeras dos infusiones (mL/hora/lugar de infusión)	2-3 infusiones siguientes (mL/hora/lugar de infusión)
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 infusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las infusiones iniciales de la dosis completa por lugar de infusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las infusiones 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

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado.

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

Se debe respetar la velocidad de infusión recomendada en la sección 4.2. Durante el periodo de infusión, 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 infusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Infundiendo 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 infusión. 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 infusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera infusión 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 infusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la infusión 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 infusión 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 infusión 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 mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con 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 infusión 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 infusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de β -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la infusión 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.

Nueve mujeres tratadas alguna vez con HyQvia se inscribieron en un registro de embarazo port-comercialización prospectivo, no controlado y multicéntrico (estudio 161301). De los 8 embarazos con resultados conocidos, hubo 8 nacidos vivos con puntajes APGAR normales. No hubo complicaciones específicas del parto. No se informaron eventos adversos relacionados con HyQvia. Se analizaron cuatro madres para la prueba de unión de anti-rHuPH20 o anticuerpos neutralizantes 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. Todos los eventos adversos se informaron como no relacionados con el 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 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 infusión: 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 post-comercialización 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 infusión, 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 infusiones.

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

Las frecuencias por infusión 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.

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
<u>Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDra (SOC)</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
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) ^a : dolor en el lugar de infusión (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de infusión, hinchazón en el lugar de infusión (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de infusión (incluido, prurito vulvovaginal) Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de infusión, contusión en el lugar de infusión (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de infusión (incluidos nódulos), calor en el lugar de infusión, induración del lugar de infusión, edema gravitacional/hinchazón genital ^b (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				Hemosideriuria

^a 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 infusión.

^b 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 infusión.

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 infusiones) 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 infusión e inflamación en la zona de infusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de infusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica

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

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

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

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.

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 infusiones 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 infusión por mes para HyQvia fue de 1,09, que es ligeramente inferior al número medio de lugares de infusión intravenosa de IG 10% utilizados en este estudio (1,34), y considerablemente menor que el número medio de lugares de infusión 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

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

HyQvia se evaluó en 42 pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad), en un estudio multicéntrico de fase 4 no controlado, con pacientes pediátricos que habían recibido anteriormente tratamiento con inmunoglobulina. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo tras el tratamiento con HyQvia en los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria.

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.

Parámetros farmacocinéticos de HyQvia comparados con la administración intravenosa de IG 10%		
Parámetro	HyQvia Promedio (95% CI) N=60	IVIG 10% Promedio (95% CI) N=68
$C_{m\acute{a}x}$ [g/L]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
$C_{m\acute{i}n}$ [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)
$T_{m\acute{a}x}$ [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

2 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.

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 los 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 infusión, 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

Takeda Colombia S.A.S.
Bogotá, Colombia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INVIMA 2017M-0017701

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Versión 5 para Colombia. Revisado en Marzo 2023

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