



(infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante)

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar HYQVIA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para HYQVIA.

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante), solución para administración subcutánea
Aprobación inicial en EE. UU.: 2014

ADVERTENCIA: TROMBOSIS

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Puede producirse trombosis con productos de inmunoglobulina, incluida HYQVIA. Los factores de riesgo pueden incluir edad avanzada, inmovilización prolongada, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovascular. (5.2)
- Para los pacientes en riesgo de trombosis, administrar HYQVIA en la dosis mínima y a la velocidad de infusión más baja posible. Asegurar una hidratación adecuada en los pacientes antes de la administración. (5.2)
- Monitorear los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre en pacientes con riesgo de hiperviscosidad. (5.2)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

- | | |
|-------------------------------------|--------|
| • Indicaciones y uso (1.2) | 1/2024 |
| • Dosis (2.1) | 1/2024 |
| • Administración (2.2) | 1/2024 |
| • Advertencias y precauciones (5.3) | 1/2024 |

INDICACIONES Y USO

HYQVIA es una infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) indicada para el tratamiento de

- Inmunodeficiencia primaria (IP) en adultos y pacientes pediátricos de dos años o más. (1.1)
- Tratamiento de mantenimiento en adultos con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) (1.2).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso subcutáneo

La dosis recomendada de rHuPH20 es de 80 U/g de inmunoglobulina G (IgG), que corresponde a 0.5 ml de solución de rHuPH20 por cada 10 ml de solución de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) para ambas indicaciones. (2.1)

IP (2.1)

Inicio del tratamiento con HYQVIA

- Administrar la primera dosis aproximadamente una semana después de la última infusión del tratamiento previo. (2.1)
- Aumentar la dosis y la frecuencia de una dosis de 1 semana a una dosis de 3 o 4 semanas. (2.1)

Cambio del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (humana) [IGIV]:

- Usar la misma dosis y frecuencia que el tratamiento intravenoso previo después del incremento inicial. (2.1)

Sin tratamiento previo con inmunoglobulina subcutánea (humana) [IGSC] o cambio del tratamiento con IGSC:

- De 300 a 600 mg/kg a intervalos de 3 a 4 semanas, después del incremento inicial. (2.1)

PDIC (2.1)

Cambio del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (humana) [IGIV]:

- El paciente debe estar recibiendo dosis estables de IGIV. (2.1)
- La dosis inicial y la frecuencia de administración de HYQVIA son las mismas que las del tratamiento con IGIV previo del paciente. El intervalo de administración típico en el ensayo clínico para HYQVIA fue de 2 a 4 semanas. (2.1)

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

HYQVIA es una unidad de vial doble que contiene 100 mg/ml de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) y 160 U/ml de rHuPH20. (3)

HYQVIA está disponible en los siguientes volúmenes de vial: 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml y 300 ml. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad sistémica graves a la inmunoglobulina (humana). (4)
- Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA y antecedentes de hipersensibilidad. (4)
- Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa, incluida la hialuronidasa humana recombinante de HYQVIA. (4)
- Hipersensibilidad sistémica conocida a la albúmina humana (en la solución de hialuronidasa). (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA presentan mayor riesgo de reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. (5.1)
- Puede producirse trombosis después del tratamiento con productos de inmunoglobulina, incluida HYQVIA. (5.2)
- Pueden desarrollarse anticuerpos contra la rHuPH20. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos reaccionen de forma cruzada con la hialuronidasa endógena (PH20), que se sabe que se expresa en los testículos masculinos adultos, el epidídimo y el esperma. Se desconoce si estos anticuerpos pueden interferir en la fecundación en seres humanos. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos. (5.3)
- Puede producirse síndrome de meningitis aséptica (SMA). Interrumpir el tratamiento si aparecen síntomas de SMA. (5.4)
- Puede producirse hemólisis intravascular aguda. Monitorear los signos y síntomas clínicos de hemólisis y anemia hemolítica. (5.5)
- La infusión en un área infectada o alrededor de esta puede propagar una infección localizada. (5.7)
- Monitorear las reacciones adversas pulmonares (lesión pulmonar aguda producida por transfusión [TRALI]). (5.8)
- Puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJv) y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

IP: Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos en >5 % de los sujetos fueron reacciones locales, cefalea, formación de anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), fatiga, náuseas, pirexia y vómitos. (6)

PDIC: Las reacciones adversas más frecuentes observadas en >5 % de los sujetos del estudio en estudios clínicos (estudio 1, estudio 2) de HYQVIA para la PDIC fueron reacciones locales, cefalea, pirexia, náuseas, fatiga, eritema, prurito, aumento de la lipasa, dolor abdominal, dolor de espalda y dolor en las extremidades. (6)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. llamando al 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La transferencia pasiva de anticuerpos puede interferir transitoriamente en las respuestas inmunitarias a vacunas con virus vivos, como las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Población geriátrica: En pacientes mayores de 65 años o en cualquier paciente con riesgo de desarrollar insuficiencia renal, no superar la dosis recomendada y considerar la posibilidad de administrar HYQVIA en dosis más bajas y más frecuentes. (8.5)

Consulte la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto con información para el paciente aprobada por la FDA en la Sección 17.

Revisado: 1/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: TROMBOSIS

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Inmunodeficiencia primaria (IP)
- 1.2 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
Inmunodeficiencia primaria
PDIC
- 2.2 Administración
- 2.3 Preparación y manipulación
- 2.4 Instrucciones para la administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipersensibilidad
- 5.2 Trombosis
- 5.3 Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)
- 5.4 Síndrome de meningitis aséptica (SMA)
- 5.5 Hemólisis
- 5.6 Disfunción/insuficiencia renal
- 5.7 Diseminación de infección localizada
- 5.8 Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)
- 5.9 Agentes infecciosos transmisibles
- 5.10 Interferencia con las pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de reproducción
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Inmunodeficiencia primaria (IP)
- 14.2 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TROMBOSIS

- Puede producirse trombosis con productos de inmunoglobulina, incluida HYQVIA. Los factores de riesgo pueden incluir edad avanzada, inmovilización prolongada, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovascular. Puede producirse trombosis en ausencia de factores de riesgo conocidos. (5.2)
- Para los pacientes en riesgo de trombosis, administrar HYQVIA en la dosis mínima y a la velocidad de infusión más baja posible. Asegurar una hidratación adecuada en los pacientes antes de la administración. (5.2)
- Monitorear los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre en pacientes con riesgo de hiperviscosidad. (5.2)

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Inmunodeficiencia primaria (IP)

HYQVIA es una infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) indicada para el tratamiento de la inmunodeficiencia primaria (IP) en pacientes adultos y pediátricos de dos años o más. Esto incluye, a título enunciativo, inmunodeficiencia variable común (IVC), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, agammaglobulinemia congénita, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencias combinadas graves.^{1,2}

1.2 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

HYQVIA está indicada para el tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) como tratamiento de mantenimiento para prevenir la recidiva de la discapacidad neuromuscular y el deterioro en adultos.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso subcutáneo

2.1 Dosis

La dosis recomendada de rHuPH20 es de 80 U/g de inmunoglobulina (IgG), que corresponde a 0.5 ml de solución de rHuPH20 por cada 10 ml de solución de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) para ambas indicaciones.

A continuación, se indica la dosis recomendada de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana).

Inmunodeficiencia primaria (IP)

Inicio del tratamiento con HYQVIA

- En el caso de pacientes que hayan recibido previamente otro tratamiento con IgG, administrar la primera dosis aproximadamente una semana después de la última infusión de su tratamiento previo.
- Aumentar la dosis y la frecuencia de forma gradual de una dosis de 1 semana a una dosis de 3 o 4 semanas (véase el calendario de incrementos en la Tabla 1).
- El inicio del tratamiento en una dosis mensual completa no se evaluó en el ensayo clínico.

Tabla 1: Intervalo de tratamiento inicial/calendario de incremento gradual de la dosis

Semana	Número de infusión	Intervalo de dosis	Ejemplo para 30 gramos por cada 4 semanas
1	1. ^{ra} infusión	Dosis de 1 semana	7.5 gramos
2	2. ^{da} infusión	Dosis de 2 semanas	15 gramos
3	Sin infusión	No corresponde ()	NC
4	3. ^{ra} infusión	Dosis de 3 semanas	22.5 gramos
5	Sin infusión	NC	NC
6	Sin infusión	NC	NC
7	4. ^{ta} infusión (si es necesario)	Dosis de 4 semanas	30 gramos

En el caso de pacientes que cambian del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (humana) [IGIV]:

- Administrar HYQVIA en la misma dosis y frecuencia que el tratamiento intravenoso previo, después del incremento inicial de la dosis.

En el caso de pacientes con riesgo de exposición al sarampión:

- Si un paciente ha estado expuesto al sarampión, puede ser prudente administrar una dosis de HYQVIA lo antes posible y en los 6 días posteriores a la exposición. Una dosis de 400 mg/kg proporciona un nivel sérico >240 mUI/ml de anticuerpos contra el sarampión durante al menos dos semanas.
- Si un paciente presenta riesgo de exposición futura al sarampión y recibe una dosis inferior a 530 mg/kg cada 3 a 4 semanas, la dosis debe aumentarse a al menos 530 mg/kg. Esto proporciona un nivel sérico de 240 mUI/ml de anticuerpos contra el sarampión durante al menos 22 días después de la infusión.

En el caso de pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulina subcutánea (humana) [IGSC] o que cambian del tratamiento con IGSC:

- Administrar de 300 a 600 mg/kg de HYQVIA a intervalos de 3 a 4 semanas, después del incremento inicial.

Individualización de la dosis

- Si HYQVIA se administra en la misma dosis y frecuencia, los niveles de IgG sérica de HYQVIA deben ser comparables a los niveles de IgG sérica del tratamiento intravenoso.

Para el ajuste de la dosis:

- Calcular la diferencia entre el nivel mínimo de IgG en suero del paciente durante el tratamiento con HYQVIA y el nivel mínimo de IgG durante el tratamiento intravenoso previo.
- Buscar esta diferencia (en mg/dl) en las columnas de la Tabla 2 y la cantidad correspondiente (en ml) por la que aumentar o disminuir la dosis en función del peso corporal del paciente y el cambio deseado en el nivel mínimo de IgG.

Tabla 2: Individualización del volumen administrado por intervalo de administración para el cambio previsto en el nivel mínimo de IgG^a (diferencia en los niveles mínimos de IgG)

Peso corporal	100 mg/dl	200 mg/dl	300 mg/dl	400 mg/dl
10 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
20 kg	6 ml	12 ml	18 ml	24 ml
30 kg	9 ml	18 ml	27 ml	36 ml
40 kg	12 ml	24 ml	36 ml	48 ml
50 kg	15 ml	30 ml	45 ml	61 ml
60 kg	18 ml	36 ml	55 ml	73 ml
70 kg	21 ml	42 ml	64 ml	85 ml
80 kg	24 ml	48 ml	73 ml	97 ml
90 kg	27 ml	55 ml	82 ml	109 ml
100 kg	30 ml	61 ml	91 ml	121 ml
110 kg	33 ml	67 ml	100 ml	133 ml
120 kg	36 ml	73 ml	109 ml	145 ml
130 kg	39 ml	79 ml	118 ml	158 ml
140 kg	42 ml	85 ml	127 ml	170 ml

^a Se obtuvo utilizando una pendiente de 3.3 kg/dl.

Ejemplo 1: Un paciente con un peso corporal de 80 kg tiene un nivel mínimo de IgG medido de 800 mg/dl y el nivel mínimo de referencia es de 1,000 mg/dl. La diferencia de nivel mínimo es de 200 mg/dl (1,000 mg/dl menos 800 mg/dl). La dosis de HYQVIA se **aumentaría** 48 ml (4.8 gramos) por intervalo de administración.

Ejemplo 2: Un paciente con un peso corporal de 60 kg tiene un nivel mínimo de IgG medido de 1,000 mg/dl y el nivel mínimo de referencia es de 900 mg/dl. La diferencia de nivel mínimo es de -100 mg/dl (900 mg/dl menos 1,000 mg/dl). La dosis de HYQVIA se **disminuiría** 18 ml (1.8 gramos) por intervalo de administración.

HYQVIA se puede utilizar para administrar una dosis terapéutica completa en un lugar hasta cada cuatro semanas. Ajustar la frecuencia y el número de lugares de infusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo total de infusión y la tolerabilidad. Ajustar la frecuencia según sea necesario para que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente.

Ejemplo 3: Al ajustar una dosis de 30 gramos administrados cada 3 semanas, administrar 40 gramos de HYQVIA cada 4 semanas. Si se requiere un nivel mínimo más alto en relación con el tratamiento intravenoso a intervalos de 3 o 4 semanas, aumentar la dosis o disminuir el intervalo de administración. Evaluar el uso de un segundo lugar o la posibilidad de administrar la infusión a intervalos más cortos cuando el volumen de HYQVIA sea superior a 600 ml.

Si un paciente se salta una dosis, administrar la dosis omitida lo antes posible y, a continuación, reanudar los tratamientos programados según corresponda.

Si HYQVIA se administra a un intervalo distinto del tratamiento anterior, ya sea por vía intravenosa o subcutánea, no debe utilizarse la Tabla 2 y la dosis de HYQVIA debe ajustarse, si es necesario, en función de la respuesta clínica.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Instrucción general:

- Antes de iniciar el tratamiento con HYQVIA, calcular la dosis semanal equivalente para planificar el calendario de incremento. La dosis y la frecuencia de administración se pueden ajustar en función de la respuesta clínica individual.
- Se recomienda un calendario de incremento de la dosis aumentando gradualmente el volumen de infusión SC hasta alcanzar la dosis completa para garantizar la tolerabilidad de los pacientes.
- Dependiendo del criterio del médico responsable del tratamiento, en los pacientes que toleren bien las dos primeras infusiones, las infusiones posteriores pueden administrarse aumentando gradualmente las dosis y disminuyendo los intervalos de dosis, teniendo en cuenta el volumen y el tiempo total de infusión.
- Se pueden administrar dosis inferiores o iguales a 0.4 g/kg sin incremento siempre y cuando la tolerancia del paciente sea aceptable.

En el caso de pacientes que cambian del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (humana) [IGIV]:

- Los pacientes que cambien de la administración intravenosa de inmunoglobulina deben estar recibiendo dosis estables* de IGIV.
- Antes de iniciar el tratamiento con HYQVIA, calcular la dosis semanal equivalente dividiendo la última dosis de IGIV por el intervalo de dosis de IGIV en semanas.
- La dosis inicial y la frecuencia de administración de HYQVIA son las mismas que las del tratamiento con IGIV previo del paciente. El intervalo de administración típico en el ensayo

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

clínico para HYQVIA fue de 4 semanas. Para los pacientes con una administración de IGIV menos frecuente (más de 4 semanas), el intervalo de administración puede cambiarse a 3 o 4 semanas mientras se mantiene la misma dosis de IgG equivalente mensual.

- Administrar la dosis calculada de una semana (1.^{ra} infusión) dos semanas después de la última infusión de IGIV según se indica en la sección 2.3. Una semana después de la primera dosis de HYQVIA, administrar otra dosis semanal equivalente (2.^{da} infusión).
- Un periodo de incremento de la dosis puede durar hasta 9 semanas (Tabla 3), dependiendo del intervalo de administración de la dosis y de la tolerabilidad.

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

Tabla 3: Calendario de incremento de la dosis de infusión de IGIV a HYQVIA en el estudio 1

Semana*	Número de infusión	Intervalo de dosis	Ejemplo para 100 g cada 4 semanas
1	Sin infusión	No corresponde (NC)	NC
2	1. ^{ra} infusión	Dosis de 1 semana	25 g
3	2. ^{da} infusión	Dosis de 1 semana	25 g
4	3. ^{ra} infusión	Dosis de 2 semanas	50 g
5	Sin infusión	NC	NC
6	4. ^{ta} infusión	Dosis de 3 semanas	75 g
7	Sin infusión	NC	NC
8	Sin infusión	NC	NC
9	5. ^{ta} infusión	Dosis de 4 semanas	100 g (dosis completa alcanzada)

* El reloj comienza una semana después de administrar la última dosis de IGIV. La semana 1 es la semana que comienza una semana después de la última dosis de IGIV.

2.2 Administración

HYQVIA debe ser administrada por un profesional sanitario, por un cuidador o autoadministrada por el paciente después de recibir la capacitación adecuada.

- La administración de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) requiere una bomba de infusión capaz de infundir la dosis terapéutica de un paciente a velocidades de infusión de hasta 300 ml/h/lugar. La bomba debe tener la capacidad de ajustar el caudal hacia arriba o hacia abajo si es necesario para mejorar la tolerabilidad. Para garantizar los caudales máximos, utilizar un juego de agujas subcutáneas de calibre 24 y etiquetado para caudales altos.
- Pueden producirse fugas en el lugar de la infusión durante o después de la administración subcutánea de inmunoglobulina, incluida HYQVIA. Considerar el uso de agujas más largas (14 o 12 mm en lugar de 9 mm) o más de un lugar de infusión.
- Infundir los dos componentes de HYQVIA secuencialmente, empezando por la rHuPH20. Si se utilizan dos o tres lugares de infusión, dividir la rHuPH20 de forma uniforme entre todos los lugares.
- Iniciar la infusión de la dosis completa de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) a través del mismo juego de agujas subcutáneas en un plazo aproximado de 10 minutos después de la infusión de rHuPH20. Para cada vial completo o parcial de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana), administrar todo el contenido del vial de rHuPH20.

Selección de los lugares de infusión

Los lugares recomendados para la infusión de HYQVIA son el abdomen y los muslos. Si se utilizan dos lugares, los dos lugares de infusión deben estar en lados opuestos del cuerpo. Si se utilizan tres lugares de infusión, los lugares deben estar separados al menos 10 cm. Evitar las prominencias óseas o las áreas que estén cicatrizadas, inflamadas o infectadas.

Volumen por zona

Inmunodeficiencia primaria (IP)

Administrar hasta 600 ml por zona en pacientes cuyo peso corporal sea superior o igual a 40 kg y hasta 300 ml por zona en pacientes cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg.

Se puede utilizar una segunda zona a discreción del médico y del paciente en función de la tolerabilidad y el volumen total. Si se utiliza una segunda zona, administrar la mitad del volumen total de rHuPH20 de HYQVIA en cada zona.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

En un día de infusión determinado, el volumen máximo de infusión no debe superar los 1,200 ml en el caso de los sujetos que pesen ≥ 40 kg o los 600 ml en el caso de los sujetos que pesen < 40 kg. Si se excede el límite de dosis diaria máxima o el paciente no tolera el volumen de infusión, la dosis puede administrarse a lo largo de varios días en dosis divididas con 48 a 72 horas entre las dosis para permitir la absorción del líquido de infusión en los lugares de infusión. La dosis se puede administrar en 1, 2 o 3 lugares de infusión con un volumen máximo de infusión de 600 ml por lugar (o según se tolere). Si se utilizan tres lugares, el máximo es 400 ml por lugar.

Velocidad de infusión

Inmunodeficiencia primaria (IP)

Administrar la rHuPH20 de HYQVIA a una velocidad inicial por zona de aproximadamente 1 a 2 ml por minuto, o según se tolere.

Administrar la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA a la velocidad que se muestra en la Tabla 4 para las infusiones iniciales. Si el paciente tolera estas infusiones en la dosis completa y a la velocidad máxima, ajustar tanto los intervalos de tiempo como el número de cambios de velocidad del incremento de la dosis utilizado para las infusiones sucesivas a discreción del médico y del paciente.

Tabla 4: Velocidades de infusión recomendadas para la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana)

Intervalos Minutos	Primeras 2 infusiones		Infusiones posteriores 2 o 3	
	Sujetos < 40 kg (< 88 lb)	Sujetos ≥ 40 kg (≥ 88 lb)	Sujetos < 40 kg (< 88 lb)	Sujetos ≥ 40 kg (≥ 88 lb)
	Velocidad por lugar ml por hora	Velocidad por lugar ml por hora	Velocidad por lugar ml por hora	Velocidad por lugar ml por hora
5-15	5	10	10	10
5-15	10	30	20	30
5-15	20	60	40	120
5-15	40	120	80	240
Resto de la infusión	80	240	160	300

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La dosis completa de la solución de rHuPH20 se infunde a una velocidad de 1 a 2 ml por minuto (de 60 ml a 120 ml/h) por lugar de infusión o según se tolere. La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) se puede administrar mediante el mismo juego de agujas subcutáneas en un plazo aproximado de 10 minutos después de finalizar la infusión de rHuPH20.

Pacientes con un peso corporal igual o superior a 40 kg

La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) debe infundirse a una velocidad inicial de 10 ml por hora por lugar de infusión. Si se tolera, la velocidad de administración puede aumentarse a intervalos de 5 a 15 minutos y hasta una velocidad máxima de infusión de 240 ml por hora por lugar de infusión para las infusiones iniciales una o dos. Para las infusiones posteriores, la velocidad se puede ajustar hasta un máximo de 300 ml por hora por lugar de infusión.

Pacientes con un peso corporal inferior a 40 kg

La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) debe infundirse a una velocidad inicial de 5 ml por hora por lugar de infusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse a intervalos de 5 a 15 minutos y hasta una velocidad máxima de infusión de 80 ml por hora por lugar de infusión para las infusiones iniciales una o dos. Para las infusiones posteriores, la velocidad se puede ajustar hasta un máximo de 160 ml por hora por lugar de infusión.

2.3 Preparación y manipulación

- Inspeccionar visualmente ambos viales de HYQVIA para comprobar si presentan decoloración y partículas antes de la administración.
 - El aspecto de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA puede variar de transparente o ligeramente opalescente e incoloro o de color amarillo pálido.
 - El aspecto de la rHuPH20 de HYQVIA debe ser transparente e incoloro.
 - No utilizar ninguno de los componentes de HYQVIA si alguna de las soluciones está turbia o tiene partículas.
- Dejar que el producto refrigerado alcance la temperatura ambiente antes de su uso. No aplicar calor ni colocar en el microondas.
- No agitar HYQVIA.
- No mezclar la rHuPH20 y la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA en el mismo recipiente antes de la administración.
- No mezclar ni administrar los componentes de HYQVIA con otros productos. Administrar los componentes de HYQVIA secuencialmente. No utilizar ninguno de los componentes por sí solo.
- Lavar la vía de infusión con solución salina normal o dextrosa al 5 % en agua (D5W) si es necesario.
- HYQVIA no contiene conservantes. Desechar todo el producto no utilizado de acuerdo con las normas locales para productos con riesgo biológico.

2.4 Instrucciones para la administración

Utilizar una técnica aséptica al preparar y administrar HYQVIA para la infusión.

Para obtener más detalles sobre los pasos, consulte la Información para pacientes que se adjunta.

1. **Inspeccionar los viales:** Inspeccionar la transparencia, el color y las fechas de vencimiento.
2. **Preparación para la infusión:**
 - Reunir los suministros: Unidades de vial doble de HYQVIA, suministros auxiliares, recipiente para objetos punzantes y bomba de infusión (bomba de programa según la recomendación del médico siguiendo las instrucciones del fabricante).
 - Preparar un área de trabajo limpia.
 - Lavarse las manos.
 - Si la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) y la rHuPH20 se agrupan en envases separados, ir al paso 5.
3. **Preparar la rHuPH20 de HYQVIA (etiquetada como "HY"):**
 - Retirar el tapón protector morado y asegurarse de que se retiren los tapones del vial azules.
 - Limpiar cada tapón con una toallita con alcohol estéril y dejar que se seque.
 - Acoplar una jeringa a un dispositivo de transferencia con aguja/sin aguja. Se puede utilizar un dispositivo de transferencia con aguja estéril o sin aguja (aguja estéril calibre [18-22]) para todos los tamaños de vial. Colocar la punta afilada del dispositivo de transferencia con aguja/sin aguja sobre el centro del tapón del vial e introducirla en un ángulo de 90 grados. Inyectar aire y, luego, extraer todo el contenido de cada vial etiquetado como "HY" en una única jeringa, si es posible.

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

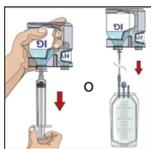
- Acoplar la jeringa que contiene la rHuPH20 al juego de aguja subcutánea y cebar hasta el cono de la aguja.



4. Preparar la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA (etiquetada como "IG"):

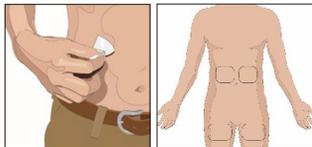
- Limpiar cada tapón con una toallita con alcohol estéril y dejar que se seque.
- Transferir los viales etiquetados "IG" utilizando uno de los siguientes métodos:
 - Mezclar en una bolsa de infusión, utilizando un dispositivo de transferencia según las instrucciones del fabricante. Conectar y cebar el tubo de administración de la bomba; o bien
 - Perforar directamente el vial utilizando un tubo de administración de la bomba con toma de aire y cebar según las instrucciones.

Si se utiliza un conductor de jeringa, transferir a las jeringas, preferiblemente con un punzón perforador con toma de aire.



5. Preparar los lugares de infusión:

- Los posibles lugares para la infusión incluyen la parte media o superior del abdomen y el muslo.
- Evitar: prominencias óseas, vasos sanguíneos, cicatrices o áreas inflamadas o infectadas.
- Si se desean dos lugares, puede usarse un juego de agujas bifurcadas en lados opuestos del cuerpo.
- Rotar los lugares eligiendo lados opuestos del cuerpo entre infusiones sucesivas.
- Limpiar los lugares de infusión con una toallita con alcohol estéril empezando en el centro de cada lugar de infusión y moviéndose hacia afuera con un movimiento circular. Dejar que los lugares de infusión se sequen.

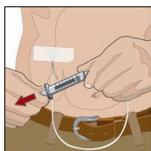


6. Insertar y asegurar la aguja subcutánea de calibre 24:

- Pellizcar al menos una pulgada de piel entre dos dedos. Insertar la aguja en un ángulo de 90 grados en el tejido subcutáneo y asegurar la aguja con cinta estéril y comprobar la colocación.



- Si se utiliza el método de empuje:
 - Tirar suavemente del émbolo de la jeringa acoplada y monitorear si hay retorno de sangre en el tubo.
 - Si se observa sangre en el tubo, retirar y desechar la aguja, y repetir los pasos 3, 5 y 6 con una aguja subcutánea nueva y un lugar de infusión nuevo.
- Si se utiliza el método de bomba:
 - Cerrar la abrazadera por encima del puerto inferior del tubo de la bomba.
 - Limpiar el puerto inferior con un hisopo empapado en alcohol y dejar que se seque durante al menos 30 segundos.
 - Acoplar una jeringa de 5 ml al puerto inferior del tubo de la bomba.
 - Tirar suavemente del émbolo de la jeringa. Si no hay sangre, retirar la jeringa y abrir la abrazadera del puerto inferior.
- Asegurar la aguja en su lugar con un apósito protector estéril.



7. Administrar la rHuPH20 de HYQVIA:

- Si se utiliza el método de empuje:
 - Infundir la rHuPH20 manualmente a una velocidad inicial de aproximadamente 1 a 2 ml por minuto por lugar de perfusión y aumentar la velocidad según se tolere.
- Si se utiliza el método de bomba:
 - Empezar a una velocidad inicial de 60 ml a 120 ml/h por lugar de infusión; puede aumentarse la velocidad según se tolere hasta 300 ml/h.
- Si se utiliza más de un lugar, dividir el contenido por igual entre los lugares. Al final de la infusión, desconectar la jeringa vacía y conectar el tubo de la bomba/la jeringa que contiene la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA al mismo juego de agujas subcutáneas.

8. Administrar la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA:

En el plazo de aproximadamente 10 minutos tras completar la infusión de rHuPH20 de HYQVIA, iniciar el programa de velocidad variable de la bomba de infusión para iniciar la infusión de la dosis terapéutica completa de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA. Al final de la infusión, enjuagar el tubo de infusión hasta la aguja con solución salina normal o dextrosa al 5 % en agua (D5W), si es necesario.

9. Retirar las agujas subcutáneas de los lugares de infusión:

Una vez finalizada la infusión, retirar el juego de agujas y cubrir con un apósito protector. Desechar los viales parcialmente utilizados y los suministros desechables de acuerdo con los requisitos locales.

10. Documentar la infusión:

Retirar la etiqueta de cada vial de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA utilizado y pegarla en el registro de tratamiento o en el registro de infusión del paciente. Además, registrar la hora, la fecha, la dosis, la ubicación del lugar de la infusión y cualquier reacción después de cada infusión.

Para la autoadministración, proporcionar al paciente instrucciones y capacitación para la infusión en el hogar u otro entorno adecuado.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

HYQVIA es una unidad de vial doble que consta de un vial de una solución líquida que contiene una infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) y un vial de una solución líquida que contiene 160 U/ml de rHuPH20.

HYQVIA está disponible en las siguientes concentraciones:

Tabla 5: Concentraciones de HYQVIA

Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana)		rHuPH20	
Volumen	Gramos de proteína	Volumen	Unidades
25 ml	2.5	1.25 ml	200
50 ml	5.0	2.5 ml	400
100 ml	10.0	5.0 ml	800
200 ml	20.0	10.0 ml	1,600
300 ml	30.0	15.0 ml	2,400

4 CONTRAINDICACIONES

HYQVIA está contraindicada en:

- Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas o sistémicas graves a la administración de IgG.
- Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA y antecedentes de hipersensibilidad.
- Pacientes con hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa, incluida la rHuPH20 de HYQVIA.
- Pacientes con hipersensibilidad sistémica conocida a la albúmina humana (en la solución de hialuronidasa).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con IgG. En caso de hipersensibilidad, interrumpir la infusión de HYQVIA inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA contiene una cantidad mínima de IgA (concentración media de 37 µg/ml). Los pacientes con anticuerpos contra la IgA tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas potencialmente graves.

5.2 Trombosis

Se ha informado trombosis después del tratamiento con productos de inmunoglobulina, incluida HYQVIA. Los factores de riesgo pueden incluir edad avanzada, inmovilización prolongada, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares centrales permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovascular. Puede producirse trombosis en ausencia de factores de riesgo conocidos.

Considerar la evaluación inicial de la viscosidad de la sangre en pacientes con riesgo de hiperviscosidad, como aquellos con crioglobulinas, quilomicronemia en ayunas/triacilglicéridos (triglicéridos) marcadamente altos o gammopatías monoclonales. Para los pacientes en riesgo de trombosis, administrar HYQVIA en la dosis mínima y a la velocidad de infusión más baja posible. Asegurar una hidratación adecuada en los pacientes antes de la administración.

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

Monitorear en busca de signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre en pacientes en riesgo de hiperviscosidad (*ver Recuadro de advertencia, posología y administración [2], Información de asesoramiento para el paciente [17]*).

5.3 Inmunogenicidad de la rHuPH20

El dieciocho por ciento (15 de 83) de los sujetos que recibieron HYQVIA en estudios clínicos de IP desarrollaron anticuerpos no neutralizantes contra el componente de rHuPH20. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos reaccionen de forma cruzada con la hialuronidasa endógena (PH20), que se sabe que se expresa en los testículos masculinos adultos, el epidídimo y el espermatozoide. Se desconoce si estos anticuerpos pueden interferir en la fecundación en seres humanos. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos.

Los estudios clínicos sobre PDIC basados en 3,188 infusiones de rHuPH20 en 132 pacientes revelaron una incidencia de positividad de anticuerpos neutralizantes anti-rHuPH20. El aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes fue transitorio y se produjo en una única medición a lo largo de un periodo de seguimiento de 3 años. No se identificaron problemas de eficacia o seguridad con la aparición de la positividad de anticuerpos neutralizantes.

5.4 Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha informado SMA con el uso de IGIV o IGSC, incluida HYQVIA. El SMA puede producirse con más frecuencia en pacientes de sexo femenino. La interrupción del tratamiento con IgG ha dado lugar a la remisión del SMA en el plazo de varios días, sin secuelas. El síndrome suele comenzar en el plazo de unas horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina.

El SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimientos oculares dolorosos, náuseas y vómitos (*ver Información de asesoramiento para el paciente [17]*). Los estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) revelan con frecuencia pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de las series granulocíticas, y niveles elevados de proteínas de hasta varios cientos de mg/dl, pero resultados negativos de los cultivos. Realizar un examen neurológico exhaustivo en pacientes que muestren dichos síntomas y signos, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

5.5 Hemólisis

Los productos de IgG, incluida HYQVIA, contienen anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento *in vivo* de los eritrocitos (ERI) con IgG. Estos anticuerpos pueden causar una reacción positiva directa a la antiglobulina y hemólisis.⁶ Se ha notificado hemólisis intravascular aguda tras la administración intravenosa de IgG, incluida la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa, y puede desarrollarse anemia hemolítica tardía debido a un aumento del secuestro de eritrocitos (*ver Reacciones adversas [6]*).

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si hay signos o síntomas de hemólisis después de la infusión de HYQVIA, realizar pruebas analíticas de confirmación adecuadas (*ver Información de asesoramiento para el paciente [17]*).

5.6 Disfunción/insuficiencia renal

Pueden producirse disfunción/insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal, nefrosis osmótica y muerte tras el uso de productos de IgG administrados por vía intravenosa, especialmente aquellos que contienen sacarosa⁴. HYQVIA no contiene sacarosa. Se ha notificado disfunción/insuficiencia renal aguda en asociación con la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa. Los pacientes no deben presentar hipovolemia antes de iniciar la infusión de HYQVIA. En pacientes con riesgo de desarrollar disfunción renal debido a insuficiencia renal preexistente o predisposición a insuficiencia renal aguda (como diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, septicemia, paraproteïnemia o pacientes que reciben fármacos que se sabe que son nefrotóxicos), monitorear la función renal y considerar la administración de una dosis más baja y con mayor frecuencia.

El monitoreo periódico de la función renal y la producción de orina es especialmente importante en pacientes que se considera que tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda. Evaluar la función renal, incluida la medición del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica, antes de la infusión inicial de HYQVIA y de nuevo a intervalos adecuados a partir de entonces. Si se deteriora la función renal, considerar la interrupción de HYQVIA.

5.7 Diseminación de infección localizada

La infusión en un área infectada o alrededor de esta puede propagar una infección localizada. No infundir HYQVIA en estas zonas debido al riesgo potencial de propagación de una infección localizada.

5.8 Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

Puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico (TRALI) con la administración intravenosa de IgG y se ha notificado que se produce con la administración intravenosa de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana). La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria grave, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Los síntomas suelen producirse entre 1 y 6 horas después del tratamiento.

Monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas pulmonares (*ver Información de asesoramiento para el paciente [17]*). Si se sospecha una TRALI, realizar una evaluación, incluidas las pruebas adecuadas para detectar la presencia de anticuerpos anti-neutrófilos y anti-HLA tanto en el producto como en el suero del paciente. La TRALI puede manejarse mediante oxigenoterapia con respiración asistida adecuada.

5.9 Agentes infecciosos transmisibles

Debido a que la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA está fabricada a partir de plasma humano, puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, virus, el agente de la variante de la ECJ (ECJv) y, en teoría, el agente clásico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Esto también se aplica a virus y otros patógenos desconocidos o emergentes. No se han asociado casos de transmisión de enfermedades víricas o ECJv al uso de HYQVIA.

Notificar todas las infecciones que se crea que pueden transmitirse con HYQVIA a Takeda Pharmaceuticals U.S.A, Inc. al 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) (en los EE. UU.).

5.10 Interferencia con las pruebas de laboratorio

- Después de la infusión de IgG, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas, con el potencial de una interpretación engañosa. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios (p. ej., A, B y D) puede causar un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa o indirecta (prueba de Coombs).
- Las infusiones de productos de inmunoglobulina pueden dar lugar a lecturas de falsos positivos en análisis que dependen de la detección de β-D-glucanos para el diagnóstico de infecciones fúngicas; esto puede persistir durante las semanas posteriores a la infusión del producto.

6 REACCIONES ADVERSAS

Inmunodeficiencia primaria (IP)

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en >5 % de los sujetos de los ensayos clínicos que recibieron HYQVIA para la IP fueron reacciones locales, cefalea, formación de anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), fatiga, náuseas, pirexia y vómitos.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en >5 % de los sujetos del estudio en estudios clínicos (estudio 1, estudio 2) de HYQVIA para la PDIC fueron reacciones locales, cefalea, pirexia, náuseas, fatiga, eritema, prurito, aumento de la lipasa, dolor abdominal, dolor de espalda y dolor en las extremidades.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un producto no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro producto, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Inmunodeficiencia primaria (IP)

Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa: antes del inicio del tratamiento con HYQVIA, 87 pacientes recibieron 365 infusiones de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) que abarcaron 22.2 años-paciente. De los 87 pacientes tratados, 56 (64.4 %) tuvieron 1 o más reacciones adversas. Entre las 365 infusiones intravenosas, se produjeron 158 reacciones adversas, lo cual representa una tasa por infusión de 0.43.

Se administraron un total de 1,359 infusiones de HYQVIA durante el ensayo; 230 de estas infusiones se produjeron durante el periodo de incremento y las otras 1,129 se produjeron durante el periodo de observación. Durante el periodo de observación, 81 pacientes recibieron 1,129 infusiones de HYQVIA; de ellos, 67 (82.7 %) tuvieron una o más reacciones adversas. Entre las 1,129 infusiones de HYQVIA, se produjeron 456 reacciones adversas, lo cual representa una tasa por infusión de 0.40. Siete de estas reacciones adversas fueron graves, definidas como un deterioro notable de la función, pueden provocar una incapacidad temporal para reanudar el patrón de vida normal, requieren una intervención prolongada o dan lugar a secuelas.

Las reacciones adversas que se produjeron en más del 5 % de los sujetos asociadas a las infusiones de HYQVIA frente a la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa se muestran en la Tabla 6. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y no fue necesario interrumpir las infusiones. Leve se define como una molestia transitoria que se resuelve espontáneamente o con intervención mínima; moderada se define como un deterioro limitado de la función que se resuelve espontáneamente o con intervención mínima sin secuelas. No se produjeron reacciones adversas graves durante los ensayos clínicos de HYQVIA.

Tabla 6: Reacciones adversas^a en más del 5 % de los sujetos asociadas a las infusiones de HYQVIA frente a la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) (IGIV) administrada por vía intravenosa

Reacciones adversas ^b	HYQVIA		IGIV administrada por vía intravenosa	
	Cantidad de sujetos (%) N = 81	Cantidad de reacciones adversas por infusión (tasa) ^c N = 1,129	Cantidad de sujetos (%) N = 87	Cantidad de reacciones adversas por infusión (tasa) N = 365
RA locales	42 (51.9 %)	234 (0.21)	4 (4.6 %)	4 (0.01)
RA sistémicas	55 (67.9 %)	222 (0.20)	54 (62.1 %)	154 (0.42)
Cefalea	17 (21 %)	40 (0.04)	22 (25.3 %)	42 (0.12)
Fatiga	9 (11.1 %)	16 (0.01)	8 (9.2 %)	10 (0.03)
Náuseas	6 (7.4 %)	12 (0.01)	10 (11.5 %)	10 (0.03)
Pirexia	6 (7.4 %)	11 (0.01)	6 (6.9 %)	7 (0.02)
Vómitos	6 (7.4 %)	11 (0.01)	5 (5.7 %)	7 (0.02)

^a Eventos adversos relacionados causalmente o eventos adversos asociados temporalmente que se produjeron en un plazo de 72 horas.

^b Excluidas las infecciones.

^c Tasa = cantidad total de eventos dividida por la cantidad total de infusiones.

Seis sujetos, 2 niños y 4 adultos, se retiraron del ensayo durante el periodo de tratamiento de la eficacia con HYQVIA debido a reacciones adversas de leves a moderadas. Un niño se retiró debido a dolor local y otro debido a fiebre, vómitos y dolores de cabeza. De los cuatro adultos, dos se retiraron debido a dolor e hinchazón locales, uno tuvo una hinchazón moderada que se extendió transitoriamente desde el lugar de la infusión abdominal hasta los genitales, y uno tuvo lesión de espalda.

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

Anticuerpos que se unen a la rHuPH20: un total de 15 de los 83 sujetos del ensayo clínico que fueron tratados con HYQVIA desarrollaron un anticuerpo capaz de unirse a la rHuPH20. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la rHuPH20.

En el ensayo clínico, no se pudo demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos capaces de unirse a la hialuronidasa humana recombinante de HYQVIA. No se produjo ningún aumento en la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en los sujetos que desarrollaron anticuerpos contra la rHuPH20 de HYQVIA. En todos los sujetos, los títulos de anticuerpos disminuyeron a pesar del tratamiento continuado.

No se ha evaluado el efecto de la exposición a anticuerpos capaces de unirse a la rHuPH20 de HYQVIA durante periodos más largos que este ensayo clínico.

Las reacciones adversas locales se enumeran por frecuencia en la Tabla 7. En la mayoría de las infusiones, se presentó una leve hinchazón alrededor del lugar de la infusión debido a los grandes volúmenes infundidos, pero en general no se consideró una reacción adversa, a menos que causara molestias. De las 234 reacciones adversas locales, tres fueron graves (dolor en el lugar de la infusión, hinchazón en el lugar de la infusión y edema en el lugar de la infusión que se extendió desde el lugar de la infusión abdominal hasta los genitales); todas fueron transitorias y se resolvieron sin secuelas. Más del 98 % de las reacciones locales fueron de intensidad leve (70.5 %) o moderada (28.2 %).

Tabla 7: Reacciones adversas locales más frecuentes notificadas en más del 1 % de la infusión durante el tratamiento con HYQVIA

Reacción en el lugar de la infusión	Cantidad y tasa de reacciones por infusión (N = 1,129)
Molestia/dolor	122 (0.11)
Eritema	32 (0.03)
Hinchazón/edema	35 (0.03)
Prurito	22 (0.02)

Tasa por infusión = cantidad total de eventos dividida por la cantidad total de infusiones.

Durante los ensayos combinados de eficacia y extensión que abarcaron más de 3 años, la tasa de reacciones adversas locales fue de 2.6 por año-paciente. Durante el primer periodo de 12 meses (meses 1 a 12), la tasa fue de 3.68 reacciones adversas locales por año-paciente. Durante el periodo posterior de 12 meses (meses 13 a 24), la tasa descendió a 2.12 reacciones adversas locales por año-paciente. Por último, durante el tercer periodo de 12 meses (meses 25 a 36), la tasa descendió nuevamente a 0.37 reacciones adversas locales por año-paciente.

Sesenta y seis de los 68 sujetos que completaron el ensayo clínico de eficacia se inscribieron en un ensayo de extensión prospectivo, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de HYQVIA. Sesenta y tres de los 66 sujetos inscritos recibieron HYQVIA y 3 recibieron IGIV. De los 63 sujetos que recibieron HYQVIA, 48 completaron el ensayo de extensión. La exposición acumulada de HYQVIA en los dos ensayos fue de 188 años-sujeto y 2,959 infusiones, y una exposición máxima de 188 semanas o hasta aproximadamente 3.5 años. No hubo cambios clínicamente observables en la piel ni en el tejido subcutáneo en los ensayos clínicos de eficacia o de extensión.

Población pediátrica en la IP:

HYQVIA se evaluó en un estudio fundamental de eficacia y seguridad en 44 sujetos pediátricos (de 2 a 16 años). Los resultados del análisis provisional de los datos, en el que todos los sujetos completaron 12 meses de participación (un año de periodo de observación) en el estudio, indicaron perfiles de seguridad similares a los de los adultos (ver *Farmacología clínica* [12.3] y *Estudios clínicos* [14.1]).

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La seguridad de HYQVIA en sujetos adultos con PDIC se evaluó en 100 sujetos únicos en un estudio aleatorizado y controlado con placebo (estudio 1) y en un estudio de extensión abierto de un solo grupo (estudio 2). Se administraron un total de 3,188 infusiones de HYQVIA durante estos 2 estudios (ver *Estudios clínicos* [14.2]).

Desarrollo de anticuerpos contra la rHuPH20: un total de 15 sujetos (15 %) que fueron tratados con HYQVIA en los estudios 1 y 2 desarrollaron títulos de anticuerpos anti-rHuPH20 de alta unión ($\geq 1:160$). Un total de 7 sujetos (11.3 %) que fueron tratados con HYQVIA en el estudio 1 y un total de 14 sujetos (17.7 %) del estudio 2 desarrollaron anticuerpos anti-rHuPH20 de alta unión ($\geq 1:160$). De los 7 sujetos del estudio 1, 6 continuaron presentando anticuerpos de alta unión en el estudio 2 y 1 sujeto no entró en el estudio 2. Ocho de los 14 sujetos desarrollaron anticuerpos de alta unión durante el estudio 2. La aparición de anticuerpos de alta unión no se asoció a un aumento de la tasa de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE). Un sujeto presentó un resultado positivo transitorio de anticuerpos neutralizantes que no se asoció a ningún TEAE coherente con una disminución del efecto de la rHuPH20 (en el estudio 2). La tasa de positividad de anticuerpos de unión fue comparable a las tasas notificadas en otros programas de desarrollo.

Estudio 1

Un total de 62 sujetos recibieron HYQVIA y se administraron un total de 598 infusiones de HYQVIA. Las reacciones adversas (RA) que se produjeron en >5 % de los sujetos con PDIC tratados con HYQVIA en el estudio 1 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas^a en >5 % de los sujetos con PDIC tratados con HYQVIA (estudio 1: todos los sujetos de la población de seguridad)

RA ^b	Cantidad de sujetos que recibieron HYQVIA (%) N = 62	Cantidad de RA por infusión con HYQVIA (tasa ^c) N = 598	Cantidad de sujetos que recibieron placebo (%) N = 70	Cantidad de RA por infusión con el placebo (tasa ^c) N = 644
• RA locales	17 (27.4)	103 (0.17)	5 (7.1)	13 (0.02)
• RA sistémicas	18 (29.0)	44 (0.07)	7 (10.0)	14 (0.02)
- Náuseas	7 (11.3)	8 (0.01)	0	0
- Fatiga	5 (8.1)	7 (0.01)	1 (1.4)	1 (<0.01)
- Prurito	5 (8.1)	14 (0.02)	1 (1.4)	1 (<0.01)
- Cefalea	4 (6.5)	9 (0.02)	5 (7.1)	12 (0.02)
- Pirexia	4 (6.5)	6 (0.01)	0	0

RA = reacciones adversas

^a Eventos adversos relacionados causalmente o eventos adversos asociados temporalmente que se producen en un plazo de 72 horas.

^b Excluidas las infecciones.

^c Tasa = cantidad total de eventos dividida por la cantidad total de infusiones.

Se notificó aumento de la presión arterial en 4 sujetos (6.5 %) tratados con HYQVIA en este estudio, incluidos 2 sujetos con antecedentes de hipertensión con medicamentos antihipertensivos. Tres de los 4 sujetos tuvieron eventos que estuvieron causalmente relacionados o temporalmente asociados (que se produjeron en un plazo de 72 horas).

Un total de 4 sujetos (3.0 %) tuvieron eventos adversos (AE) que provocaron la interrupción del estudio; tres (3) sujetos del grupo de HYQVIA y 1 del grupo de placebo. Los AE que provocaron la interrupción en los 3 sujetos que recibieron HYQVIA incluyeron un accidente cerebrovascular en 1 sujeto (que tenía factores de riesgo cardiovascular coexistentes), edema en el lugar de la infusión y dolor en el lugar de la infusión en otro sujeto, y náuseas y escalofríos en el tercer sujeto.

Las RA locales más frecuentes en el estudio 1 se enumeran por frecuencia en la Tabla 9. Todas las reacciones locales con HYQVIA (100 %) fueron de intensidad leve (88.41 %) o moderada (11.59 %).

Tabla 9: Reacciones adversas locales más frecuentes notificadas en >1 % de la infusión con PDIC tratada con HYQVIA (estudio 1: todos los sujetos de la población de seguridad)

Reacción en el lugar de la infusión	Cantidad de RA por infusión con HYQVIA (%) N = 598	Cantidad de RA por infusión con el placebo (%) N = 644
Molestia/dolor	39 (6.5 %)	12 (1.9 %)
Hinchazón/edema	38 (6.4 %)	6 (0.9 %)
Eritema	36 (6.0 %)	0
Prurito	15 (2.5 %)	0

RA = reacción adversa

Estudio 2

En el momento del análisis provisional, 79 sujetos recibieron HYQVIA y se administraron un total de 2,590 infusiones de HYQVIA. Las reacciones adversas que se produjeron en >5 % de los sujetos con PDIC tratados con HYQVIA en el estudio 2 se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Reacciones adversas^a en >5 % de los sujetos con PDIC tratados con HYQVIA (estudio 2: todos los sujetos de la población de seguridad)

RA ^b	Cantidad de sujetos (%) N = 79	Cantidad de RA por infusión (tasa ^c) N = 2,590
• RA locales	19 (24.1)	251 (0.10)
• RA sistémicas	32 (40.5)	249 (0.10)
- Cefalea	16 (20.3)	71 (0.03)
- Pirexia	12 (15.2)	58 (0.02)
- Náuseas	7 (8.9)	9 (<0.01)
- Eritema	6 (7.6)	75 (0.03)
- Fatiga	6 (7.6)	9 (<0.01)
- Dolor abdominal	5 (6.3)	8 (<0.01)
- Dolor de espalda	4 (5.1)	4 (<0.01)
- Aumento de la lipasa	4 (5.1)	4 (<0.01)
- Dolor en las extremidades	4 (5.1)	11 (<0.01)

RA = reacciones adversas

^a Eventos adversos relacionados causalmente o eventos adversos asociados temporalmente que se producen en un plazo de 72 horas.

^b Excluidas las infecciones.

^c Tasa = cantidad total de eventos dividida por la cantidad total de infusiones.

Se notificó aumento de la presión arterial en 5 sujetos (6.3 %) en este estudio, incluido 1 sujeto con antecedentes de hipertensión que recibía medicamentos antihipertensivos. Uno (1) de los 5 sujetos tuvo un evento que estuvo causalmente relacionado o temporalmente asociado (que se produjo en un plazo de 72 horas).

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

Un total de 3 sujetos (3.8 %) presentaron AE que llevaron a la interrupción del estudio y 1 sujeto (1.3 %) murió antes del momento del análisis provisional. Los AE que provocaron la interrupción en los 3 sujetos incluyeron linfoma de células del manto en 1 sujeto, debilidad muscular y empeoramiento de la PDIC en otro sujeto y dolor abdominal en el tercer sujeto. La causa de la muerte en el sujeto fue colangiocarcinoma.

Las RA locales más frecuentes en el estudio 161505 se enumeran por frecuencia en la Tabla 11. La mayoría de las reacciones locales (95 %) fueron de intensidad leve (85.44 %) o moderada (9.34 %).

Tabla 11: Reacciones adversas locales más frecuentes notificadas en >1 % de la infusión con PDIC tratada con HYQVIA (estudio 2: todos los sujetos de la población de seguridad)

Reacción en el lugar de la infusión	Cantidad de RA por infusión (%) N = 2,590
Eritema	225 (8.7 %)
Hinchazón/edema	58 (2.2 %)

RA = reacción adversa

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Debido a que la notificación de reacciones adversas posterior a la comercialización es voluntaria y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia de estas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

Además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización:

Trastorno del sistema inmunitario: hipersensibilidad

Trastorno general y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad pseudogripal, fuga en el lugar de la infusión

Experiencia posterior a la comercialización con productos de inmunoglobulina

Se han identificado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Reacción anafiláctica, temblor, taquicardia, hipotensión, reacción relacionada con la infusión, disnea, parestesia oral, dermatitis alérgica, erupción en el lugar de la inyección y aumento de alanina aminotransferasa.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La transferencia pasiva de anticuerpos puede afectar transitoriamente las respuestas inmunitarias a vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, como las vacunas contra las paperas, la rubeola y la varicela, durante un máximo de 6 meses, y durante un año o más, en el caso de la vacuna contra el sarampión (*ver Información de asesoramiento para el paciente [17]*).

No se han evaluado las mezclas de HYQVIA con otras soluciones farmacológicas. No mezclar ni administrar los componentes de HYQVIA con otros productos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Se dispone de datos limitados en seres humanos para evaluar la presencia o ausencia de riesgo asociado al fármaco en el embarazo. En un estudio posterior a la comercialización sobre el embarazo, dos de cada 5 lactantes nacidos de madres que recibieron HYQVIA durante el embarazo presentaron anomalías congénitas (1 labio leporino y 1 pie calcáneo valgo). No se han realizado estudios de reproducción en animales con el componente de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA. Las inmunoglobulinas atraviesan cada vez más la placenta desde la circulación materna después de 30 semanas de gestación. En estudios en animales, no hubo evidencia de teratogenicidad para la rHuPH20 (un componente de HYQVIA). Se desconocen los efectos de los anticuerpos contra la rHuPH20 en el desarrollo embrionario o fetal humano. Se desconoce si HYQVIA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. HYQVIA debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en seres humanos:

Nueve mujeres tratadas con HYQVIA se inscribieron en un registro de embarazo prospectivo, no controlado, abierto y multicéntrico posterior a la autorización. Siete madres continuaron con HYQVIA y dos madres recibieron tratamiento con otra inmunoglobulina distinta de HYQVIA durante el embarazo. Una madre se retiró del registro antes del parto previsto. De los ocho embarazos con desenlaces conocidos, hubo ocho nacimientos con vida. No hubo complicaciones específicas en el trabajo de parto o el parto. Dos de cada 5 lactantes cuyas madres recibieron HYQVIA durante el embarazo presentaron anomalías congénitas (labio leporino sin hendidura palatina y pie calcáneo valgo). Los datos del registro de embarazos de HYQVIA son insuficientes para establecer la causalidad. La interpretación de los hallazgos del registro está limitada por el tamaño pequeño de la muestra, por la posibilidad de que el sesgo de selección pueda haber aumentado la inscripción de madres de lactantes con anomalías congénitas, la ausencia de resultados fetales en algunos pares maternofetales expuestos y los datos incompletos sobre otras posibles etiologías.

Los siguientes eventos adversos se identificaron en los informes posteriores a la aprobación: abortos espontáneos y muertes fetales. Las siguientes anomalías congénitas se identificaron en los informes posteriores a la aprobación en lactantes cuyas madres recibieron HYQVIA durante el embarazo: hendidura palatina, defecto del tabique auricular, defecto del tabique ventricular, labio leporino, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (atresia aórtica, atresia de la válvula mitral), fibroelastosis endocárdica e insuficiencia de la válvula tricúspide. Dado que estos eventos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Datos en animales:

No se han realizado estudios de reproducción en animales con el componente de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA.

Se han realizado estudios de desarrollo y toxicología reproductiva con rHuPH20 en ratones y conejos (*ver Toxicología no clínica [13.2]*). Ningún efecto adverso sobre el embarazo se asoció a anticuerpos anti-rHuPH20 en una dosis de 3 mg/kg de rHuPH20 en ratones, que es 4,800 veces superior a la dosis mensual típica en seres humanos. No se observó teratogenicidad ni hubo signos de toxicidad materna en dosis de hasta 18 mg/kg, que es 28,800 veces mayor que la dosis mensual típica en seres humanos. Las dosis de 9 y 18 mg/kg (14,400 y 28,800 veces superiores a la dosis típica mensual en seres humanos) en ratones se asociaron a un peso fetal reducido y a un mayor número de reabsorciones fetales. En estos estudios, los anticuerpos maternos contra la rHuPH20 se transfirieron a las crías en el útero. Se desconocen los efectos de los anticuerpos contra el componente de rHuPH20 de HYQVIA en el desarrollo embrionario o fetal humano.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

Se desconoce si HYQVIA puede causar daños al lactante cuando se administra a una mujer en periodo de lactancia. Se deben considerar los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir HYQVIA y junto con cualquier posible efecto adverso de HYQVIA sobre el lactante o de la afectación materna subyacente. Los datos del registro de embarazos de HYQVIA son insuficientes para predecir los efectos en el lactante de la exposición a HYQVIA a través de la leche materna.

Datos

Datos en animales:

En estudios en animales, los anticuerpos maternos que se unen a la rHuPH20 se transfirieron a las crías durante la lactancia. Ningún efecto adverso sobre el embarazo o el desarrollo de las crías se asoció a anticuerpos anti-rHuPH20. Se desconocen los efectos de los anticuerpos que se unen a la rHuPH20 de HYQVIA transferidos durante la lactancia humana.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de reproducción

Resumen de riesgo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos de (rHuPH20) con respecto a la capacidad de reproducción con las dosis utilizadas para facilitar la administración de IG al 10 % (*ver Toxicología no clínica [13.1]*).

8.4 Uso pediátrico

Inmunodeficiencia primaria (IP)

Se ha establecido la seguridad y eficacia de HYQVIA para el tratamiento de la inmunodeficiencia primaria en pacientes pediátricos de 2 años o más.

El uso de HYQVIA para esta indicación está respaldado por las pruebas del estudio fundamental de eficacia y seguridad en 44 sujetos pediátricos (de 2 a 16 años). Los resultados del análisis provisional de los datos previamente especificado, en el que todos los sujetos completaron 12 meses de participación (un año de periodo de observación) en el estudio, indicaron perfiles de seguridad similares a los de los adultos. No se necesitaron dosis específicas pediátricas para alcanzar los niveles deseados de IgG sérica. (*ver Reacciones adversas [6.1], Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.1]*).

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de HYQVIA en pacientes <2 años.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HYQVIA para el tratamiento de la PDIC en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

Inmunodeficiencia primaria (IP)

HYQVIA se evaluó en 7 sujetos mayores de 65 años en el ensayo clínico sobre IP. Los datos disponibles son demasiado limitados para sacar conclusiones de seguridad.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

HyQvia se evaluó en 13 sujetos mayores de 65 años en el ensayo clínico fundamental. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad entre los 13 sujetos de edad avanzada y los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Debe tenerse cuidado al administrar HYQVIA a pacientes de 65 años o más que se considere que tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis e insuficiencia renal aguda (*ver Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones [5.2, 5.6]*). No deben excederse las dosis recomendadas y HYQVIA debe administrarse en la dosis mínima y a la velocidad de infusión más baja posible.

11 DESCRIPCIÓN

HYQVIA es una unidad de vial doble con un vial de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) y un vial de rHuPH20.

La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA es una preparación líquida, estéril y lista para usar de anticuerpos IgG altamente purificados y concentrados. La distribución de las subclases de IgG es similar a la del plasma normal. Las funciones Fc y

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

Fab se mantiene en el componente principal. La actividad del activador de precalicreína no es detectable. La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA contiene 100 mg/ml de proteína. Al menos el 98 % de la proteína es IgG, la concentración media de inmunoglobulina A (IgA) es de 37 µg/ml y hay cantidades mínimas de inmunoglobulina M (IgM). La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA contiene un amplio espectro de anticuerpos IgG contra agentes bacterianos y víricos. La glicina (0.25 M) sirve como agente estabilizador y amortiguador. No hay azúcar, sodio ni conservantes añadidos. El pH es de 4.6 a 5.1. La osmolalidad es de 240 a 300 mOsmol/kg.

La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA se fabrica a partir de grandes grupos de plasma humano. Los preparados de IgG se purifican a partir de mezclas de plasma utilizando un proceso de fraccionamiento de etanol en frío de Cohn-Onley modificado, así como cromatografía de intercambio catiónico y aniónico.

La detección de agentes potencialmente infecciosos comienza con el proceso de selección del donante y continúa durante la recolección de plasma y la preparación del plasma. Cada donación de plasma individual utilizada en la fabricación de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA se recoge solo en establecimientos de sangre aprobados por la FDA y se analiza mediante pruebas serológicas autorizadas por la FDA para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y para anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1/VIH-2) y el virus de la hepatitis C (VHC) de conformidad con las disposiciones reglamentarias de EE. UU. Como medida de seguridad adicional, las mini mezclas de plasma se analizan para detectar la presencia de VIH-1 y VHC mediante pruebas de ácido nucleico (NAT) autorizadas por la FDA.

Para mejorar aún más el margen de seguridad, se han integrado tres pasos específicos, independientes y eficaces de inactivación/eliminación de virus en los procesos de fabricación y formulación, a saber: tratamiento con disolvente/detergente (S/D), nanofiltración de 35 nm y una incubación de pH bajo a temperatura elevada. El proceso de S/D incluye el tratamiento con una mezcla orgánica de tri-n-butilo fosfato, octoxinol 9 y polisorbato 80 a entre 18 °C y 25 °C durante un mínimo de 60 minutos.⁷

Se han utilizado estudios de adición de virus *in vitro* para validar la capacidad del proceso de fabricación para inactivar y eliminar virus. Para establecer la capacidad mínima de eliminación de virus aplicable del proceso de fabricación, estos estudios de eliminación de virus se realizaron en condiciones extremas (p. ej., a concentraciones mínimas de S/D, tiempo de incubación y temperatura para el tratamiento con S/D). Los estudios de eliminación de virus para la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA realizados de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio (Tabla 12) han demostrado lo siguiente:

- El tratamiento con S/D inactiva los virus con envoltura lipídica investigados hasta por debajo de los límites de detección en cuestión de minutos.
- La nanofiltración de 35 nm elimina los virus con envoltura lipídica hasta por debajo de los límites de detección y reduce los virus sin envoltura lipídica HAV y B19V. Según lo determinado por un análisis de reacción en cadena de la polimerasa, la nanofiltración redujo el B19V mediante un factor de reducción logarítmica₁₀ medio de 4.8 equivalentes de genoma.
- El tratamiento con pH bajo a una temperatura elevada de 30 °C a 32 °C inactiva los virus con envoltura lipídica y el virus de la encefalomiocarditis (EMCV modelo para HAV) hasta por debajo de los límites de detección, y reduce el virus diminuto del ratón (MMV, modelo para B19V).

Tabla 12: Tres pasos de inactivación/eliminación de virus independientes y específicos
Media de factores de reducción (FR) logarítmica₁₀^a para cada virus y paso de fabricación

Tipo de virus	ARN encapsulado		ADN encapsulado		ARN no encapsulado		ADN no encapsulado
Familia	Retroviridae	Flaviviridae	Herpesviridae	Picornaviridae	Parvoviridae		
Virus	VIH-1	BVDV	WNV	PRV	HAV	EMCV	MMV
Tratamiento con SD	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d.
Nanofiltración de 35 nm	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
Tratamiento de pH bajo	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d. ^b	>6.3	3.1
Factor de reducción logarítmica general	>14.8	>16.8	>12.2	>16.9	5.7 ^b	>7.7	5.1

Abreviaturas: VIH-1, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1; BVDV, virus de la diarrea vírica bovina (modelo del virus de la hepatitis C y otros virus de ARN con envoltura lipídica); WNV, virus del Nilo Occidental; PRV, virus de la pseudorrabia (modelo para virus de ADN con envoltura lipídica, incluido el virus de la hepatitis B); EMCV, virus de la encefalomiocarditis (modelo para virus de ARN sin envoltura lipídica, incluido el virus de la hepatitis A [VHA]); MMV, virus diminuto del ratón (modelo para virus de ADN sin envoltura lipídica, incluido el virus B19 [B19V]); n.d. (no realizado), n.a. (no aplica).

^a Para el cálculo de estos datos de FR a partir de informes de estudios de eliminación de virus, se utilizaron las condiciones de fabricación aplicables. Los FR logarítmica₁₀ en el orden de 4 o más se consideran eficaces para la eliminación de virus de acuerdo con las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, anteriormente CPMP).

^b No se obtuvo FR debido a la neutralización inmediata del HAV por los anticuerpos anti-HAV presentes en el producto.

La rHuPH20 de HYQVIA se produce a partir de células de ovario de hámster chino (CHO) modificadas genéticamente que contienen un plásmido de ADN que codifica un fragmento soluble de hialuronidasa humana PH20. La glucoproteína hialuronidasa purificada contiene 447 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 61,000 Da (ver *Farmacología clínica* [12.1]). Este componente se suministra como una solución estéril, transparente, incolora y lista para usar con un pH aproximado de 7.4 y una osmolalidad de 290 a 350 mOsm. Cada vial contiene 160 U/ml de rHuPH20 con 8.5 mg/ml de cloruro de sodio, 1.78 mg/ml de fosfato de sodio dibásico dihidrato, 1.0 mg/ml de albúmina humana, 1.0 mg/ml de edetato disódico dihidrato, 0.40 mg/ml de cloruro de calcio dihidrato y 0.17 mg/ml de hidróxido de sodio añadido para ajustar el pH. No contiene conservantes.

Debido a las pruebas exhaustivas de virus en el banco de células maestro, el banco de células de trabajo y la etapa de cultivo a granel, la reducción eficaz del virus durante

el proceso de purificación y el uso de albúmina humana de grado farmacéutico como excipiente sin otros materiales de origen humano o animal implicados en el proceso de fabricación, la rHuPH20 proporciona altos márgenes de seguridad con respecto a los virus.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) proporciona el efecto terapéutico de HYQVIA. La hialuronidasa humana recombinante de HYQVIA aumenta la dispersión y absorción de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana). La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA suministra un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonizantes y neutralizantes contra una amplia variedad de agentes bacterianos y víricos. La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) también contiene un espectro de anticuerpos capaces de interactuar y alterar la actividad de las células del sistema inmunitario, así como anticuerpos capaces de reaccionar con células como los eritrocitos. No se ha dilucidado completamente el papel de estos anticuerpos y los mecanismos de acción de la IgG en la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA.

El mecanismo de acción de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la PDIC en adultos no se ha dilucidado completamente, pero puede incluir efectos inmunomoduladores.

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido conjuntivo⁸. Se despolimeriza mediante la enzima hialuronidasa, que se produce de forma natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene un intercambio muy rápido con una semivida de aproximadamente 0.5 días. La rHuPH20 de HYQVIA aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo despolimerizando temporalmente el hialuronano. En las dosis administradas, la rHuPH20 de HYQVIA actúa localmente. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restaura en un plazo de 24 a 48 horas.

12.3 Farmacocinética

Inmunodeficiencia primaria (IP)

La farmacocinética (PK) de HYQVIA se evaluó durante un ensayo clínico de adultos con IP después de alcanzar el estado de equilibrio estacionario con su intervalo de administración de 3 o 4 semanas y de someterse a un ajuste de la dosis individual (ver *Estudios clínicos* [14]). En adultos, el ajuste de la dosis se basó en una comparación de los cocientes del área bajo la curva (AUC) de concentración de IgG en función del tiempo durante el tratamiento intravenoso frente al tratamiento con HYQVIA.

El AUC de HYQVIA en comparación con la administración convencional de IGSC fue un 20 % superior. La biodisponibilidad de HYQVIA basada en el AUC semanal fue del 93.3 % con respecto a IGIV.

Los parámetros farmacocinéticos de HYQVIA en comparación con la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa se muestran en la Tabla 13. La dosis media de IgG en equivalentes semanales fue de 147 mg/kg ± 50 (intervalo de 134 a 160 mg/kg). Las concentraciones séricas mínimas de IgG son comparables: la media de la concentración sérica mínima de IgG con HYQVIA fue de 1,077 mg/dl en comparación con 1,095 mg/dl con la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa. La C_{max} fue más baja con HYQVIA (1,607 mg/dl) que con la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa (2,248 mg/dl). El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de IgG después de la administración de HYQVIA fue de 5 (3.3-5.1) días.

En el ensayo de extensión, la reducción del intervalo de administración de 4 a 2 semanas dio lugar a un aumento medio del 13 % en los niveles mínimos de Ig en suero.

Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos de HYQVIA en comparación con la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa (IGIV)

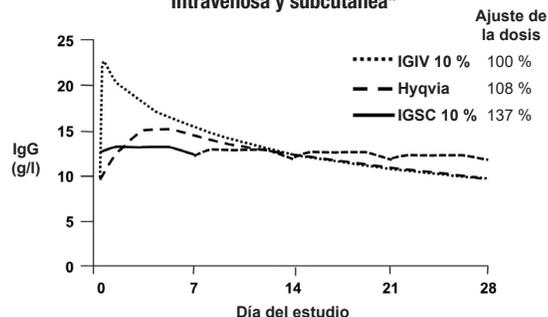
	HYQVIA	IGIV
Cantidad de sujetos	60	68
Dosis semanal de IgG [mg/kg/semana]		
Media (SD)	147 (50)	139 (55)
IC del 95 %	134 a 160	126 a 153
C_{max} [mg/dl]		
Media (SD)	1,607 (382)	2,248 (547)
IC del 95 %	1,508 a 1,706	2,116 a 2,380
Niveles mínimos de IgG [mg/dl]^a		
Media (SD)	1,077 (275)	1,095 (321)
IC del 95 %	1,004 a 1,149	1,017 a 1,174
AUC/semana [g* días/l]^b		
Media (SD)	91.4 (21)	98.7 (24.3)
IC del 95 %	85.9 a 96.8	92.8 a 104.5
Biodisponibilidad^c		
Estimación puntual	93.3	100 % (definido)
IC del 90 %	91.4 a 95.2	N/C
Depuración [ml/kg/día]		
Media (SD)	1.6 (0.5) ^d	1.4 (0.4)
IC del 95 %	1.5 a 1.8	1.3 a 1.5
Semivida terminal [días]		
Media (SD)	59.3 (36.1)	41.6 (26.9)
IC del 95 %	50 a 68.6	35.1 a 48.1
T_{max} [días]		
Mediana	5.0	0.1
IC del 95 %	3.3 a 5.1	0.1 a 0.1

^a N = 58 para HYQVIA y N = 67 para IGIV. ^b Estandarizado a un intervalo de 7 días. ^c Calculado en función del AUC semanal; N = 58 para HYQVIA. ^d Depuración aparente

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

La Figura 1* muestra un gráfico de la media de concentración-tiempo de IgG en sujetos de 12 años o más. El perfil de concentración-tiempo de HYQVIA es similar al de la administración intravenosa, pero sin el pico alto. La variación de pico a nivel mínimo es más similar a la administración subcutánea.

Figura 1: Comparación farmacocinética de los valores medios de IgG para HYQVIA frente a la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) administrada por vía intravenosa y subcutánea*



* Datos de IGIV e HYQVIA con el intervalo de administración de 28 días; datos de IGSC con el intervalo de administración de 7 días; la línea de puntos de IGSC muestra la dosis semanal extrapolada a lo largo de 21 días adicionales.

Población pediátrica

Los resultados del estudio pediátrico fundamental no sugieren diferencias clínicamente significativas entre los grupos etarios (de 2 a 16 años) con respecto a la PK de IgG total (AUC/semana y CL/F/BW) y las concentraciones séricas mínimas.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

El perfil farmacocinético de HYQVIA no se evaluó en el estudio clínico 1 en pacientes con PDIC de 18 años o más. Se evaluaron las concentraciones séricas mínimas de IgG total durante todo el estudio 1. Los datos del nivel mínimo al inicio, en la visita preliminar y al final del estudio se presentaron en la Tabla 14.

Tabla 14: Resumen de los niveles séricos mínimos de IgG total (mg/dl) en la etapa 1 del estudio 1

Grupo de tratamiento	Inicio ^a	Visita preliminar ^b	Fin del tratamiento de la etapa 1/finalización anticipada
HYQVIA			
N	45	44	46
Media (SD)	1,465.3 (323.6)	1,487.1 (348.0)	1,569.5 (450.4)
Mín., Máx.	966, 2,230	755, 2,510	855, 2,880
Placebo			
N	55	40	55
Media (SD)	1,477.6 (356.9)	1,113.4 (275.9)	1,240.8 (574.3)
Mín., Máx.	655, 2,870	449, 1,690	449, 4,680

SD = desviación estándar. N = Cantidad de sujetos que tuvieron un valor en cada punto temporal.

^a El inicio se define como el último valor no faltante antes de la última dosis de IGIV previa a la aleatorización.

^b La visita preliminar se define como la semana 14/15/16 de la etapa 1, dependiendo de la pauta posológica.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana)

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) o su efecto sobre la fertilidad.

Se realizó una prueba de mutagenicidad *in vitro* para la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana). No se observaron indicios de mutagenicidad.

rHuPH20

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del cuerpo. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de la rHuPH20.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratones, conejos y monos cynomolgus expuestos a anticuerpos que se unen a la rHuPH20 y a la hialuronidasa específica de la especie. Se ha observado infertilidad reversible en cobayos macho y hembra inmunizados para producir anticuerpos contra la hialuronidasa. Sin embargo, los anticuerpos contra la hialuronidasa no influyeron en la reproducción tras la inmunización de ratones, conejos, ovejas o monos cynomolgus. Se desconocen los efectos de los anticuerpos que se unen a la rHuPH20 sobre la fertilidad humana.

13.2 Toxicología o farmacología en animales

Los estudios de desarrollo en ratones demostraron que la administración de rHuPH20 no produjo teratogenicidad ni signos de toxicidad materna en dosis de hasta 18 mg/kg (2.2 x 10⁶ U/kg), que es 28,800 veces mayor que la dosis mensual típica en seres humanos. Las dosis maternas de 9 y 18 mg/kg se asociaron a un menor peso fetal y a un mayor número de resorciones fetales. No se observaron efectos adversos en el desarrollo fetal con una dosis materna de 3 mg/kg (360,000 U/kg) en ratones y de 0.76 mg/kg (91,000 U/kg) en conejos, que es 4,800 y 1,200 veces mayor que la dosis mensual típica en seres humanos.

En un estudio de reproducción perinatal y posnatal, se administró rHuPH20 a ratones hembra desde la implantación hasta la lactancia y el destete. No hubo efectos adversos sobre la gestación, el parto, la lactancia y el comportamiento materno ni sobre el desarrollo de las crías macho o hembra de las hembras tratadas en términos de madurez sexual, aprendizaje y memoria de las crías, ni sobre su capacidad de producir otra generación de crías en dosis de hasta 9 mg/kg (1.1 x 10⁶ unidades/kg), que es 14,400 veces mayor que la dosis mensual típica en seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Inmunodeficiencia primaria (IP)

Se realizó un ensayo prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico en EE. UU. para determinar la eficacia, la tolerabilidad y la farmacocinética (PK) de HYQVIA en sujetos con IP. Se inscribieron dos cohortes de sujetos. Treinta y un sujetos habían sido tratados por vía intravenosa durante tres meses y luego por vía subcutánea cada semana al 137 % de la dosis intravenosa durante aproximadamente un año antes de pasar al ensayo HYQVIA. El resto de los sujetos también fueron tratados por vía intravenosa durante 3 meses y luego comenzaron inmediatamente el tratamiento con HYQVIA en el ensayo.

Una semana después de la última infusión intravenosa o subcutánea, cada sujeto comenzó el tratamiento subcutáneo con HYQVIA. Después de colocar el juego de agujas subcutáneas, la rHuPH20 de HYQVIA se infundió a través del juego de agujas seguida, en el plazo de 10 minutos, de la inmunoglobulina de HYQVIA al 108 % de la dosis intravenosa. La administración comenzó con una dosis equivalente de 1 semana. Una semana más tarde, se administró una dosis de 2 semanas, seguida de una dosis de 3 semanas después de 2 semanas. Para aquellos sujetos que estaban recibiendo un intervalo de dosis de 4 semanas antes de entrar en el ensayo, 3 semanas más tarde se administró la dosis de 4 semanas. Este período de incremento de la dosis permitió a los sujetos familiarizarse con los grandes volúmenes necesarios para un tratamiento completo de 3 o 4 semanas. Posteriormente, los sujetos continuaron con la administración de la dosis de 3 o 4 semanas durante el resto del ensayo. Después de 3 dosis al volumen completo, se obtuvo un nivel mínimo de IgG sérica para todos los sujetos y se utilizó para adaptar individualmente la dosis subcutánea de HYQVIA para compensar la variación individual del valor medio del 108 % (ver *Farmacología clínica [12.3]* y *Administración [2.2]*). Todos los sujetos que completaron el ensayo recibieron un mínimo de 12 infusiones con esta dosis adaptada individualmente. El período posterior al incremento de la dosis se consideró el período de eficacia y se utilizó para los análisis de seguridad y eficacia.

Los criterios de valoración incluyeron la tasa de infecciones, las reacciones adversas, la tolerabilidad de las infusiones de HYQVIA, la cantidad de lugares de infusión por mes y la velocidad de infusión. Se incluyó a 89 sujetos, 87 tratados por vía intravenosa y 83 tratados con HYQVIA. La mayoría fueron caucásicos (79/87, 90.8 %). La mediana de edad fue de 35.0 años (intervalo de 4 a 78 años). Cuarenta y cuatro de los sujetos no habían recibido previamente tratamiento subcutáneo. La mediana de las concentraciones séricas mínimas de IgG durante los 6 meses anteriores a la inscripción fue de 1,033.5 mg/dl (intervalo: 405 a 3,200 mg/dl) en los sujetos con experiencia subcutánea y de 1,000 mg/dl (intervalo: 636 a 3,200) en los sujetos sin experiencia subcutánea.

Los 83 sujetos recibieron un total de 1,359 infusiones de HYQVIA durante todo el ensayo. De estas, 1,129 se administraron después del incremento de la dosis cuando los sujetos estaban en un intervalo constante de 3 o 4 semanas, que se determinó previamente como el período de eficacia para el análisis de los datos.

La mediana de la duración del tratamiento en el período de IGIV fue de 91 días (intervalo de 84 a 122 días). La mediana de la duración del tratamiento con HYQVIA durante el período de incremento de la dosis fue de 42 días (intervalo de 20 a 49) y durante el período de eficacia fue de 366 días (intervalo de 42 a 507 días). Ninguno de los sujetos se retiró debido a una reacción adversa local o sistémica grave (ver *Reacciones adversas [6.1]*).

Hubo dos infecciones bacterianas graves agudas (aSBI), ambas con episodios de neumonía tratados como pacientes ambulatorios con antibióticos orales durante el período de eficacia de 12 meses; se produjo una neumonía adicional que requirió hospitalización durante el incremento de la dosis. En función de esto, la tasa anualizada de aSBI durante el tratamiento con HYQVIA fue de 0.025, con un límite de confianza del 99 % superior de 0.089, que es significativamente inferior ($p < 0.0001$) a la tasa de una infección por año.¹⁰

Las tasas globales de infecciones a lo largo de los ensayos de eficacia y de extensión se muestran en la Tabla 15. Los criterios de valoración secundarios evaluados en el ensayo de eficacia fueron la tasa anual de todas las infecciones y otras medidas de la eficacia.

Tabla 15: Resumen de infecciones y otros criterios de valoración secundarios de la eficacia

Parámetro	Tasa anual	
	Media	IC del 95 %
Infecciones por paciente y año (ensayo de eficacia)	2.97	2.51 a 3.47
Infecciones por paciente y año (ensayos de eficacia y de extensión)	2.99	2.60 a 3.42
Días de ausencia en la escuela/el trabajo	3.31	2.37 a 4.47
Días con antibióticos	20.26	15.45 a 25.98
Visitas no programadas al médico por infecciones	4.78	3.83 a 5.88
Días en el hospital debido a una infección	0.037	0.009 a 0.095

Un objetivo del ensayo fue alcanzar la misma cantidad de infusiones o menos infusiones con HYQVIA por mes que con la administración intravenosa y significativamente menos que con la administración subcutánea convencional. En la Tabla 16, se presenta un resumen de la administración intravenosa en comparación con la administración de HYQVIA.

Tabla 16: Resumen de infusiones

Parámetro	intravenoso	HYQVIA
Mediana de la cantidad mensual de lugares de infusión	1.34 (1.2 a 1.7)	1.09 (1.0 a 3.5)
Volumen medio por lugar (ml)	339 (75 a 800)	292 (91 a 648)
Dosis por lugar (g)	33.9 (7.5 a 80.0)	29.2 (9.1 a 64.8)
Mediana de la duración de las infusiones individuales (h)	2.33 (0.92 a 6.33)	2.08 (0.83 a 4.68)
Mediana mensual del tiempo de infusión (h/mes)	3.2	2.64
Mediana de la velocidad máxima de infusión (ml/h)	246 (60 a 668)	300 (10 a 300)
Porcentaje (%) de la infusión completado sin cambio en la velocidad, interrupción y suspensión	95.9	97.7

Dieciséis de 83 sujetos (19.3 %) recibieron infusiones cada 3 semanas y 67 (80.7 %) recibieron infusiones cada 4 semanas. Setenta y ocho de 83 (94 %) sujetos alcanzaron la misma dosis de 3 o 4 semanas que su tratamiento IV previo. Uno pasó de 4 a 3 semanas, otro de 4 a 2 semanas y otro de 3 a 2 semanas. El motivo principal para disminuir el intervalo fue la molestia debido a la hinchazón.

En un estudio independiente que evaluó el tratamiento subcutáneo con infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana), se requirió una mediana de 21.43 lugares cada mes con una mediana de tiempo de infusión mensual de 5.35 horas.

Estudio pediátrico

Se realizó un ensayo prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico en EE. UU. para determinar la eficacia, la seguridad, la inmunogenicidad y la farmacocinética (PK) de HYQVIA en sujetos pediátricos con IP que habían recibido tratamiento con IgIV o IgSC antes de su inclusión en el ensayo. Se inscribió a un total de 44 sujetos y la mediana de edad de los sujetos pediátricos fue de 9.5 años (intervalo: de 3 a 15 años). De los sujetos inscritos, 26 sujetos (59.1 %) fueron varones, 18 sujetos (40.9 %) fueron mujeres y 40 sujetos (90.9 %) fueron blancos. La mayoría de los sujetos no fueron hispanos ni latinos (39 sujetos [88.6 %]).

Los sujetos pediátricos cambiaron a la pauta de tratamiento con inmunoglobulina SC de HYQVIA administrada en dosis (volumenes e intervalos de tratamiento) típicas para la administración de IgIV. Los intervalos de tratamiento y las dosis aumentaron gradualmente en una fase de incremento hasta un intervalo de 3 o 4 semanas. Los datos se analizaron cuando todos los sujetos completaron 12 meses de participación (un año de observación) en el ensayo. En general, la mediana de la cantidad de infusiones por mes fue de 1.1 (intervalo: 1.0 a 1.5) y fue comparable entre los grupos etarios. La mediana de la cantidad de lugares de infusión por mes fue de 2.2 (intervalo: 1.1 a 2.9), con una mediana similar para todas las categorías de edad. No hubo diferencias clínicamente significativas en los niveles mínimos de IgG entre los grupos etarios.

El análisis principal de la eficacia se basó en la tasa de aSBI, definida como bacteriemia/septicemia, meningitis bacteriana, osteomielitis/artritis séptica, neumonía bacteriana y absceso visceral, por sujeto y año. Los análisis secundarios incluyeron la tasa anual de otras infecciones y medidas de resultados de utilización de recursos sanitarios (p. ej., días de ausencia en el trabajo/la escuela/la guardería).

Durante el periodo del ensayo de 12 meses, la tasa media de aSBI por año fue de 0.04 (con un intervalo de confianza unilateral del 99 % superior de 0,21, $p < 0.001$), que cumplió la tasa de éxito predefinida de menos de una aSBI por sujeto, por año. Un sujeto tuvo dos aSBI de neumonía bacteriana y no se notificaron otros episodios de infecciones bacterianas graves en este ensayo. La tasa media de todas las infecciones por año-sujeto fue de 3.20, con un límite superior del IC del 95 % de 4.05. La tasa global de infecciones por sujeto es coherente con los resultados obtenidos en el estudio clínico fundamental. Los sujetos pediátricos tuvieron una media (IC del 95 %) de ausencias en el trabajo/la escuela/la guardería de 5.0 (2.2 a 7.9) días.

14.2 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La seguridad y la eficacia de HYQVIA en sujetos adultos con PDIC se evaluaron en un estudio aleatorizado y controlado con placebo (estudio 1) y en un estudio de extensión abierto de un solo grupo (estudio 2).

Estudio 1:

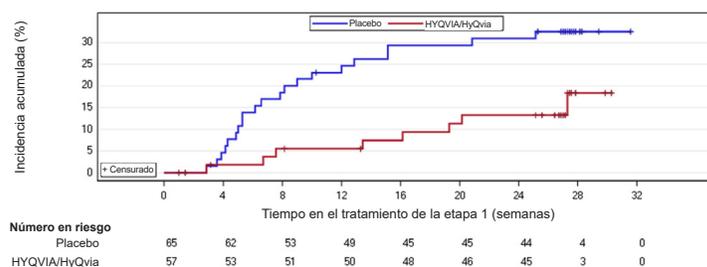
En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3, 132 sujetos adultos con PDIC se sometieron a una evaluación de la seguridad y la tolerabilidad, 122 sujetos se sometieron a una evaluación de la eficacia de HYQVIA como tratamiento de mantenimiento para prevenir la recidiva, que permitió la autofusión de una dosis terapéutica total cada 2 a 4 semanas. El estudio incluyó a sujetos de ≥ 18 años (hombres o mujeres) en el momento de la selección que tenían un diagnóstico documentado de PDIC definitiva o probable según los criterios de 2010 de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas/Sociedad de Nervio Periférico (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS). Todos los sujetos elegibles habían respondido al tratamiento con IgG en el pasado (resolución parcial o completa de los síntomas neurológicos y los déficits) y estaban recibiendo una dosis estable del tratamiento con IGIV dentro del intervalo de dosis equivalente en una dosis mensual acumulada de entre 0.4 y 2.4 g/kg de peso corporal administrada por vía intravenosa durante al menos 12 semanas antes de la selección. El criterio de valoración principal fue la proporción de sujetos que sufrieron una recidiva, definida como un aumento de ≥ 1 punto en relación con la puntuación inicial previa al tratamiento SC en 2 puntuaciones consecutivas de la escala de discapacidad ajustada de causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria (INCAT) obtenidas con menos de siete días de diferencia.

En total, se seleccionó a un total de 184 sujetos, de los cuales 46 (25 %) fueron fallos de selección, 138 (75 %) fueron aleatorizados y 132 (71.7 %) recibieron HYQVIA (N = 62) o placebo (N = 70), 17 interrumpieron su participación en la etapa 1 y 21 pasaron a la etapa 2. Se analizó la seguridad de los 132 sujetos tratados y se analizó la eficacia en la población por intención de tratar modificada (ITM) de 122 sujetos (N = 57 para HYQVIA, N = 65 para placebo). La duración media de la exposición fue de 5.3 meses en el grupo de HYQVIA y de 4.7 meses en el grupo de placebo. La dosis mensual equivalente media fue de 1.1 g/kg. El tiempo promedio para administrar la dosis mensual de HYQVIA fue de aproximadamente 2 horas. Las infusiones de HYQVIA se administraron a través de 1 a 3 lugares de inyección, y la mayoría de las infusiones (85.8 %) se administraron a través de 2 lugares de infusión utilizando agujas de 12 mm a 14 mm.

El análisis del criterio de valoración principal demostró una diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de recidiva en el grupo de HYQVIA (N = 57, 14.0 %) en comparación con el grupo de placebo (N = 65, 32.3 %) ($p = 0.0314$). La diferencia entre tratamientos del -18.3 % (IC del 95 % bilateral: -32.1 %, -3.1 %) indicó que HYQVIA demostró superioridad sobre el placebo en la prevención de la recidiva de la PDIC.

Las curvas de Kaplan-Meier (Figura 2) demostraron una separación temprana entre HYQVIA y el placebo aproximadamente en la semana 4.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento



El efecto de HYQVIA sobre las actividades de la vida diaria se midió mediante la puntuación en centiles de la escala de discapacidad general de Rasch (R-ODS). Los cambios medios de mínimos cuadrados (MC) fueron de -1.2 en el grupo de HYQVIA y de -6.3 en el grupo de placebo. La media de MC de la diferencia entre tratamientos entre HYQVIA y el placebo fue de 5.1.

Estudio 2:

Estudio de extensión de fase 3b, de un solo grupo, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad a largo plazo de HYQVIA como tratamiento de mantenimiento para la PDIC. El estudio estaba abierto a los sujetos que completaron el estudio 1 sin empeoramiento o recidiva de la PDIC. El intervalo de dosis fue de 0.4 g/kg a 2.4 g/kg, administrada con una frecuencia de intervalos de 2, 3 o 4 semanas. Se realizó un análisis provisional y los datos incluyeron a 79 sujetos con un intervalo de seguimientos de 0 a 5.1 años y un seguimiento total de 169 años-paciente. Se administraron un total de 2,590 infusiones de HYQVIA.

La proporción de sujetos que desarrollaron recidiva de PDIC fue del 8.8 % (5/57) durante el periodo provisional del estudio. La tasa de recidiva a los 6 meses fue del 1.6 %.

15 REFERENCIAS

- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C. Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S525-53.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(suppl 1):S1-63.
- Eijkhout HW, Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:165-174.
- Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev*. 2003;17:241-251.
- Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005;14:802-8
- Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008; 48:1598-601
- Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion* 2003; 43:1023-1028.
- Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller G-A, Lim JE, Edginton TS, Shepard HM, Patton JS, Frost GI. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J of Controlled Release* 2006; 114:230-241.
- Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkawy M, Engl W, Leibl H, Sobolevsky L, Gelmont D, Schiff RI, Grossman WJ. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol*. 22 de marzo de 2011. [Publicación electrónica antes que la impresa]

HYQVIA (infusión de inmunoglobulina al 10 % [humana] con hialuronidasa humana recombinante) solución

10. Golding B. IGIV Clinical Endpoints. Presentado en: Blood Products Advisory Committee, 65th Meeting. 17 de marzo de 2000. Silver Spring, MD.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

HYQVIA se suministra en una unidad de vial doble de dos viales de un solo uso que contienen la cantidad etiquetada de infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) funcionalmente activa y rHuPH20. El envase de este producto no está fabricado con látex de caucho natural.

Están disponibles las siguientes presentaciones de HYQVIA:

Número NDC	Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana)		rHuPH20	
	Volumen	Gramos de proteína	Volumen	Unidades
0944-2510-02	25 ml	2.5	1.25 ml	200
0944-2511-02	50 ml	5.0	2.5 ml	400
0944-2512-02	100 ml	10.0	5.0 ml	800
0944-2513-02	200 ml	20.0	10.0 ml	1,600
0944-2514-02	300 ml	30.0	15.0 ml	2,400

Almacenamiento y manipulación

- **No congelar.**
- Conservar los viales en la caja para protegerlos de la luz.
- Refrigeración: entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) durante un máximo de 36 meses.
- Temperatura ambiente: hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 3 meses durante los primeros 24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en la caja.
- HYQVIA debe utilizarse en los 3 meses posteriores a su extracción a temperatura ambiente, pero dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase y del vial.
- No volver a colocar HYQVIA en el refrigerador después de haberlo almacenado a temperatura ambiente.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Se debe recomendar al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente los siguientes signos y síntomas a su profesional sanitario:

- Disnea respiratoria aguda, sibilancia, hinchazón de las vías respiratorias o urticaria o picazón intensos (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente los síntomas de trombosis. Estos síntomas pueden incluir dolor o hinchazón de un brazo o de una pierna con calor sobre la zona afectada, cambio de color de un brazo o de una pierna, dificultad para respirar sin explicación, dolor o molestia en el pecho que empeora con la respiración profunda, pulso rápido sin explicación, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo (*ver Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Informar a los pacientes que pueden desarrollarse anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20). Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos reaccionen de forma cruzada con la hialuronidasa endógena (PH20), que se sabe que se expresa en el aparato genital masculino adulto. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos (*ver Advertencias y precauciones [5.3]*).
- Cefalea intensa, rigidez de cuello, somnolencia, fiebre, sensibilidad a la luz, movimientos oculares dolorosos, náuseas y vómitos que sugieren síndrome de meningitis aséptica (*ver Advertencias y precauciones [5.4]*).
- El aumento de la frecuencia cardíaca, la fatiga, la coloración amarillenta de la piel o los ojos y la orina de color oscuro pueden indicar hemólisis (*ver Advertencias y precauciones [5.5]*).
- La disminución de la producción de orina, el aumento repentino de peso, la retención de líquidos/la presencia de edemas o la falta de aliento pueden sugerir problemas renales (*ver Advertencias y precauciones [5.6]*).
- Los problemas para respirar, el dolor torácico, los labios o las extremidades azules o la fiebre que puede aparecer entre 1 y 6 horas después de una infusión de HYQVIA pueden sugerir TRALI (*ver Advertencias y precauciones [5.8]*).
- Informar a los pacientes que HYQVIA está fabricada con plasma humano y puede contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (p. ej., virus y, en teoría, el agente de la ECJv). Los pacientes deben notificar cualquier síntoma que les preocupe y que pueda estar causado por infecciones víricas (*ver Advertencias y precauciones [5.9]*).
- Informar a los pacientes que HYQVIA puede interferir en su respuesta inmunitaria a vacunas elaboradas con virus vivos, como la del sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela, e indicar a los pacientes que notifiquen a su profesional sanitario esta posible interacción cuando reciban vacunas (*ver Interacciones medicamentosas [7]*).

Autoadministración: si el médico considera que la autoadministración es apropiada, brindar instrucciones claras y capacitación sobre cómo administrar HYQVIA. Se debe documentar la capacidad de administrar HYQVIA sin ayuda.

- Asegurarse de que el paciente entienda la importancia de seguir las infusiones programadas regularmente para mantener niveles de IgG estables adecuados.
- Indicar al paciente que lleve un registro de infusiones del tratamiento. Este registro de infusiones debe incluir información sobre cada infusión, como los números de lote, la ubicación del lugar de la infusión, la hora, la fecha, la dosis y cualquier reacción.
- Informar al paciente que debido al volumen que se puede infundir, la hinchazón es frecuente con HYQVIA. Las reacciones locales en el lugar de la infusión de leves a moderadas (p. ej., hinchazón y enrojecimiento) son efectos secundarios frecuentes del tratamiento subcutáneo facilitado con HYQVIA. Indicar al paciente que se ponga en contacto con su profesional sanitario si una reacción local aumenta en gravedad o persiste durante más de unos días.
- Señalar al paciente la importancia de seguir las instrucciones de la bomba para la infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) de HYQVIA.

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421

Licencia de EE. UU. n.º 1898

HYQVIA® y el logotipo de HYQVIA® son marcas comerciales registradas de Baxalta Incorporated, una empresa de Takeda.

TAKEDA® y el logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Patentado: ver www.takeda.com/en-us/patents

HYQ353

HYQVIA

Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

Para administración subcutánea

A continuación, se resume información importante sobre HYQVIA (se pronuncia Hi-Q-via). Lea la información detenidamente antes de usar este medicamento. Esta información no sustituye la conversación con su profesional sanitario y no incluye toda la información importante sobre HYQVIA. Si tiene alguna pregunta después de leerla, consulte a su profesional sanitario.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de HYQVIA?

- HYQVIA puede causar coágulos de sangre.
- Llame a su profesional sanitario si tiene dolor, hinchazón, calor, enrojecimiento o un bulto en las piernas o los brazos, excepto en los lugares de la infusión, falta de aliento sin explicación, dolor torácico o molestias que empeoran con la respiración profunda, pulso rápido sin explicación, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo.
- Su profesional sanitario puede realizar análisis de sangre con regularidad para comprobar su nivel de IgG.
- No infunda HYQVIA en un área infectada o hinchada y enrojecida, ni en sus alrededores, porque puede hacer que se propague la infección.

¿Qué debo decirle a mi profesional sanitario antes de empezar a usar HYQVIA?

Antes de comenzar a usar HYQVIA, informe a su profesional sanitario si:

- Tiene o ha tenido problemas renales, hepáticos o cardíacos o antecedentes de coágulos de sangre, porque HYQVIA puede empeorar estos problemas.
- Tiene deficiencia de IgA o antecedentes de reacciones alérgicas graves a la IgG u otros hemoderivados.
- Está embarazada, intentando quedar embarazada o está en periodo de lactancia.

¿Qué es HYQVIA?

HYQVIA es un medicamento líquido que contiene inmunoglobulina y hialuronidasa humana recombinante. HYQVIA contiene anticuerpos IgG, recolectados de plasma humano donado por personas sanas.

- Los anticuerpos ayudan al organismo a combatir las infecciones bacterianas y víricas. Se cree que las personas con PDIC tienen una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca los nervios, lo que provoca debilidad muscular y entumecimiento, normalmente en brazos y piernas. Se cree que la IgG reduce el daño en el nervio y ayuda a defender el nervio del daño.
- La hialuronidasa se encuentra en el organismo de forma natural. Es la primera parte de la infusión de dos partes. Abre temporalmente el espacio debajo de la piel (el espacio subcutáneo), lo que permite que una mayor cantidad de IgG llegue al tejido subcutáneo y sea absorbida por el torrente sanguíneo.

¿Quién no debe recibir HYQVIA?

- No use HYQVIA si: Es alérgico a la IgG, la hialuronidasa, otros hemoderivados o a cualquier ingrediente de HYQVIA.

¿Cómo debo usar HYQVIA?

- HYQVIA se infunde debajo de la piel (por vía subcutánea) hasta una vez cada 4 semanas.
- Puede recibir HYQVIA en el consultorio de su profesional sanitario, en la clínica o en el hospital.
- Puede utilizar HYQVIA en su casa. Usted y su profesional sanitario decidirán si la autoinfusión en su hogar es adecuada para usted.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles o razonablemente probables de HYQVIA?

Después de la infusión de HYQVIA, puede producirse una hinchazón leve temporal alrededor del lugar de la infusión, que puede durar de 1 a 3 días, debido al volumen de líquido infundido.

Las siguientes reacciones locales pueden producirse en el lugar de la infusión y generalmente desaparecen en unas horas. Las reacciones locales son menos probables después de las primeras infusiones.

- Dolor leve o moderado
- Enrojecimiento
- Hinchazón
- Picazón

Los efectos secundarios más frecuentes de HYQVIA son:

- Cefalea
- Vómitos
- Fatiga
- Náuseas

Información para el paciente

HYQVIA Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

- Fiebre
- Picazón
- Enrojecimiento
- Dolor abdominal
- Dolor de espalda
- Dolor en las extremidades

Se formaron anticuerpos contra el componente hialuronidasa de HYQVIA en algunos pacientes que recibieron HYQVIA. Se desconoce si existe algún efecto a largo plazo. En teoría, estos anticuerpos podrían reaccionar con la propia PH20 de su organismo. La PH20 está presente en el aparato reproductor masculino. Hasta la fecha, estos anticuerpos no se han asociado a un aumento de los efectos secundarios o a nuevos efectos secundarios.

Llame a su profesional sanitario o acuda inmediatamente a su servicio de urgencias si tiene:

- Urticaria, hinchazón en la boca o la garganta, picazón, dificultad para respirar, sibilancias, desmayos o mareos. Podrían ser signos de una reacción alérgica grave.
- Cefalea intensa con náuseas, vómitos, rigidez de cuello, fiebre y sensibilidad a la luz. Podrían ser signos de hinchazón en el cerebro.
- Disminución de la micción, aumento repentino de peso o hinchazón de las piernas. Podrían ser signos de un problema renal.
- Dolor, hinchazón, calor, enrojecimiento o un bulto en las piernas o los brazos, excepto en los lugares de la infusión. Podrían ser signos de un coágulo de sangre.
- Orina marrón o roja, frecuencia cardíaca rápida, piel u ojos amarillos. Podrían ser signos de un problema hepático o sanguíneo.
- Dolor torácico o dificultad para respirar, labios o extremidades azules. Podrían ser signos de un problema pulmonar.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de HYQVIA. Puede pedirle a su profesional sanitario la información que se proporciona a los profesionales sanitarios. Informe a su profesional sanitario sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

¿Cómo debo almacenar HYQVIA?

Almacene HYQVIA en el refrigerador o a temperatura ambiente.

- Puede almacenar HYQVIA en el refrigerador (36 °F a 46 °F [2 °C a 8 °C]) durante un máximo de 36 meses.
- Puede almacenar HYQVIA a temperatura ambiente (hasta 77 °F [25 °C]) durante un máximo de 3 meses durante los primeros 24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en la caja.
- No vuelva a colocar HYQVIA en el refrigerador si lo saca a temperatura ambiente.

Revise la fecha de vencimiento en la etiqueta de la caja y del vial. No utilice HYQVIA después de la fecha de vencimiento.

No congelar.

Proteja de la luz. Puede utilizar los envases de HYQVIA originales para protegerla de la luz.

Recursos de Takeda disponibles para los pacientes

Para obtener más información sobre recursos y educación para el paciente, visite www.immunedisease.com.

Instrucciones detalladas de administración

No use HYQVIA en su hogar hasta que reciba instrucciones y capacitación de su profesional sanitario.

Su profesional sanitario decidirá qué sistema de administración es adecuado para usted. Primero recibirá la hialuronidasa. Luego, en un plazo de 10 minutos, recibirá la inmunoglobulina a través de una bomba de infusión.

Prepare los viales de HYQVIA:

- Saque HYQVIA de la caja. Deje que los viales alcancen la temperatura ambiente. Esto puede demorar hasta 60 minutos.
- **No aplique calor ni use el microondas.**
- **No agite los viales.**

1. Revise los viales:

- No utilizar después de la fecha de vencimiento.
- No utilizar si falta el tapón protector morado o está roto.
- Mirar el color:
 - La hialuronidasa humana recombinante (HY) debe ser transparente e incolora.
 - La infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) (IG) debe ser transparente e incolora o de color amarillo pálido.
 - Si alguno de los líquidos está turbio o tiene partículas, no utilizar.

Información para el paciente

HYQVIA Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

2. Preparación para la infusión:

- Reúna todos los suministros:

Los elementos incluyen unidades de vial doble de HYQVIA, suministros para la infusión: juego de agujas subcutáneas, envase de la solución (bolsa o jeringa), venda transparente estéril y cinta, tubo de la bomba, dispositivos de transferencia, jeringas, gasa, cinta, recipiente para objetos punzantes, bomba de infusión, registro de infusiones y otros suministros según sea necesario.

- Limpie el área de trabajo.
- Programe la bomba de infusión de acuerdo con las velocidades de infusión indicadas y las instrucciones del fabricante.
- Lávese bien las manos.
- Abra los suministros como le muestre su profesional sanitario.
- Si su farmacéutico agrupa los viales de HYQVIA, vaya al paso 5.



3. Prepare la hialuronidasa (etiquetada como "HY"):

- Antes de usarla, retire los tapones protectores morados y asegúrese de que se hayan retirado los tapones azules del vial. Si no es así, retire manualmente los tapones azules.

- Limpie cada uno de los viales de HY (parte superior del vial) con una toallita con alcohol y deje secar.

- Retire la jeringa estéril del envase y conéctela a un dispositivo de transferencia estéril con aguja/sin aguja. Se puede utilizar un dispositivo de transferencia con aguja estéril o sin aguja (aguja estéril calibre [18-22]) para todos los tamaños de vial.

- Tire del émbolo de la jeringa para llenar la jeringa con aire igual a la cantidad en el vial de HY.

- Coloque la punta afilada del dispositivo de transferencia con aguja/sin aguja sobre el centro del tapón del vial e introdúzcala en un ángulo de 90 grados.

- Inyecte aire en el vial y extraiga todo el contenido de los viales de HY en una jeringa.

- Repita los pasos anteriores para cada vial de HY adicional utilizando la misma jeringa, si es posible.

- Retire la jeringa del dispositivo de transferencia con aguja/sin aguja.

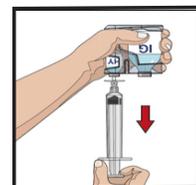
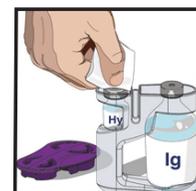
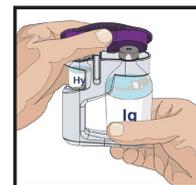
- Apunte la punta de la jeringa hacia arriba y empuje el émbolo de la jeringa para eliminar el aire.

- **Si utiliza el método de empuje para administrar "HY":**

- Acople la jeringa llena de hialuronidasa humana recombinante al juego de agujas.
- Empuje el émbolo de la jeringa más pequeña para eliminar el aire y llene la aguja hasta las alas de la aguja con hialuronidasa humana recombinante.

- **Si utiliza el método de bomba para administrar "HY":**

- Limpie el puerto superior del tubo de administración de la bomba con un hisopo empapado en alcohol y deje secar durante 30 segundos.
- Conecte la jeringa llena de hialuronidasa humana recombinante "HY" al puerto superior del tubo de administración de la bomba y conecte el juego de agujas al extremo opuesto.
- Cierre la abrazadera del puerto inferior cerca del juego de agujas.
- Empuje el émbolo de la jeringa (el tamaño puede variar debido a un volumen mayor) para eliminar el aire y llene el tubo de administración de la bomba hasta la punta.
- Cierre la abrazadera por encima del puerto superior y abra las abrazaderas del puerto inferior y del juego de agujas. Llene hasta las alas de la aguja con hialuronidasa humana recombinante.

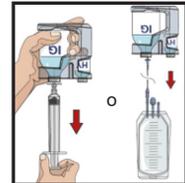


Información para el paciente

HYQVIA Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

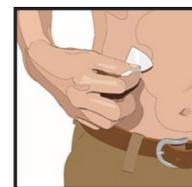
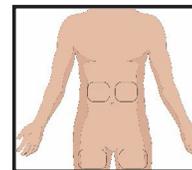
4. Prepare la inmunoglobulina (etiquetada como "IG"):

- Limpie cada tapón con una toallita con alcohol estéril y deje que se seque.
- Transfiera los viales etiquetados como IG a las jeringas o a una bolsa de infusión, o como le indique su profesional sanitario:
 - **Si utiliza jeringas:**
 - conecte una jeringa estéril a un punzón perforador con toma de aire.
 - Introduzca el punzón perforador con toma de aire en el centro de los viales de IG.
 - Gire el vial boca abajo y tire del émbolo para introducir la IG en las jeringas.
 - Repita estos pasos si utiliza varios viales para alcanzar la dosis deseada.
 - Si utiliza una aguja estéril, acople una jeringa estéril a la aguja estéril y tire del émbolo de la jeringa para llenarla con aire, que debe ser igual a la cantidad de líquido que tomará del vial. Introduzca la aguja en el centro del tapón e inyecte aire. Tire del émbolo para extraer el volumen deseado.
 - **Si utiliza una bolsa de infusión:**
 - Introduzca el punzón perforador con toma de aire en el centro de cada vial de IG. Abra la ventilación.
 - Ponga el vial boca abajo y llene la bolsa con la IG. Repita este paso si utiliza varios viales para alcanzar la dosis deseada.
 - Retire los tubos de llenado de la bolsa y coloque un tapón estéril sobre el extremo abierto de la bolsa y cierre la abrazadera de la bolsa.
 - Inserte el punzón perforador del tubo de la bomba de administración en la bolsa y llénela según las instrucciones de su profesional sanitario.



5. Prepare el lugar de la infusión:

- Elija uno o más lugares de infusión en el centro o en la parte superior del abdomen o en el muslo.
- Evite: zonas óseas, vasos sanguíneos visibles, cicatrices y áreas de inflamación (irritación) o infección.
- Seleccione lugares en lados opuestos del cuerpo si se le indica que se infunda en dos lugares.
- Si utiliza tres lugares, los lugares deben estar separados 10 cm.
- Rote los lugares eligiendo lados opuestos del cuerpo entre las infusiones futuras.
- Limpie los lugares de infusión con una toallita con alcohol estéril empezando en el centro de cada lugar de infusión y moviéndose hacia afuera con un movimiento circular. Deje que los lugares de infusión se sequen (al menos 30 segundos).



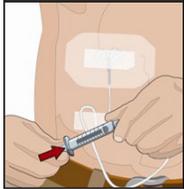
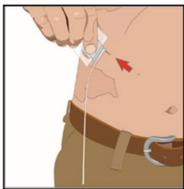
6. Inserte y asegure la aguja subcutánea de calibre 24:

- Retire el capuchón de la aguja. Sujete con firmeza y pellizque al menos 1 pulgada de piel entre dos dedos.
- Inserte la aguja con un movimiento rápido y directo en la piel en un ángulo de 90 grados. Fije la aguja con cinta adhesiva en su sitio con cinta estéril.
- Repita estos pasos si tiene un segundo o un tercer lugar de infusión.
- Abra la abrazadera del juego de agujas.
- **Si utiliza el método de empuje:**
 - Compruebe la colocación correcta de la aguja tirando del émbolo de la jeringa para comprobar si hay retorno de sangre en el tubo del juego de agujas.
- **Si utiliza el método de bomba:**
 - Cierre la abrazadera por encima del puerto inferior del tubo de la bomba.
 - Limpie el puerto inferior con un hisopo empapado en alcohol y deje que se seque durante al menos 30 segundos.
 - Acople una jeringa de 5 ml al puerto inferior del tubo de la bomba.
 - Tire suavemente del émbolo de la jeringa.
- Si se observa sangre en el tubo, retire y deseche la aguja subcutánea y repita los pasos 3, 5 y 6 con una aguja subcutánea nueva y un lugar de infusión nuevo.
- Asegure el juego de agujas en su lugar aplicando un apósito protector estéril sobre la zona. Si se utiliza más de un lugar, repita los pasos.



Información para el paciente

HYQVIA Infusión de inmunoglobulina al 10 % (humana) con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

<p>7. Administre la hialuronidasa (etiquetada como “HY”):</p> <ul style="list-style-type: none">• Divida el contenido por igual entre los lugares si se utiliza más de un lugar.• Si utiliza el método de empuje para administrar “HY”:<ul style="list-style-type: none">○ Empuje lentamente el émbolo de la jeringa más pequeña con la hialuronidasa humana recombinante a una velocidad inicial por lugar de infusión de aproximadamente 1 a 2 ml por minuto y aumente la velocidad según se tolere.○ Acople el tubo de la bomba o la jeringa llena de IG al mismo juego de agujas.• Si utiliza el método de bomba para administrar “HY”:<ul style="list-style-type: none">○ Si utiliza una bomba, prepare la bomba para infundir la hialuronidasa humana recombinante a una velocidad inicial por lugar de infusión de 60 a 120 ml/hora/lugar y aumente la velocidad según se tolere. Encienda la bomba.○ Después de la infusión de todo el contenido de la jeringa, retire la jeringa del tubo de administración de la bomba.○ Abra la abrazadera del puerto superior del tubo de administración de la bomba para administrar la IG al mismo juego de agujas.	
<p>8. Administre la inmunoglobulina (etiquetada como “IG”):</p> <p>En el plazo de 10 minutos después de completar la infusión de HY, inicie la bomba para administrar la IG.</p> <ul style="list-style-type: none">• Lave el tubo de infusión hasta las alas de la aguja con solución salina normal o dextrosa al 5 % en agua (D5W) al final de la infusión, si así lo indica su profesional sanitario.	
<p>9. Retire las agujas subcutáneas de los lugares de infusión:</p> <ul style="list-style-type: none">• Extraiga el juego de agujas aflojando la cinta en todos los bordes.• Tire hacia arriba y hacia fuera de las alas de la aguja.• Presione suavemente un pequeño trozo de gasa sobre el lugar de inserción de la aguja y cúbralo con un apósito.• Deseche las agujas en el recipiente para objetos punzantes.	
<p>10. Registre la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none">• Retire la etiqueta de los viales de HYQVIA, que tiene el número de lote del producto y la fecha de vencimiento, y coloque la etiqueta en su registro de tratamiento/registro de infusiones.• Anote la fecha, la hora, la dosis, los lugares de la infusión (para ayudarlo a la hora de rotar los lugares) y cualquier reacción después de cada infusión.• Deseche los suministros desechables, los viales y el producto no utilizado según las recomendaciones de su profesional sanitario.	

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421

Licencia de EE. UU. n.º 1898

HYQVIA® y el logotipo de HYQVIA® son marcas comerciales registradas de Baxalta Incorporated, una empresa de Takeda.

TAKEDA® y el logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Patentado: ver www.takeda.com/en-us/patents

Fecha de revisión: 6/2024

HYQ353

SPI-0511