

HYQVIA[®]
imunoglobulina humana normal

HYQVIA é uma unidade em frasco duplo composta por um frasco de imunoglobulina humana normal (imunoglobulina a 10% ou IG 10%) e um frasco de hialuronidase humana recombinante (rHuPH20).

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável

hialuronidase humana recombinante	imunoglobulina humana normal 10%		
	Volume (mL)	Proteína (g)	Volume (mL)
	1,25	2,5	25
	2,5	5	50
	5	10	100
	10	20	200
	15	30	300

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

imunoglobulina humana normal (IG a 10%)

Um mL contém:

imunoglobulina humana normal.....100 mg
(pureza mínima de 98% de imunoglobulina G (IgG))

Cada frasco de 25 mL contém: 2,5 g de IgG

Cada frasco de 50 mL contém: 5 g de IgG

Cada frasco de 100 mL contém: 10 g de IgG

Cada frasco de 200 mL contém: 20 g de IgG

Cada frasco de 300 mL contém: 30 g de IgG

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados):

IgG₁ ≥ 56,9%

IgG₂ ≥ 26,6%

IgG₃ ≥ 3,4%

IgG₄ ≥ 1,7%

O teor máximo de IgA é de 140 microgramas/mL.

Excipiente com efeito conhecido: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). A hialuronidase humana recombinante é uma glicoproteína de 447 aminoácidos de células de ovário de hamster chinês (CHO) obtida por tecnologia de DNA recombinante.

Lista de excipientes:

Frasco de imunoglobulina humana normal (IG a 10%)

Glicina

Água para injetáveis

Frasco de hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)

Cloreto de sódio

Fosfato de sódio dibásico

Albumina humana

Edetato dissódico

Cloreto de cálcio

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Água para injetáveis

1. INDICAÇÕES

Terapia de reposição em adultos, crianças acima de 12 anos de idade nos seguintes casos:

- Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com produção de anticorpos alterada;
- Hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções bacterianas recorrentes em doentes com leucemia linfocítica crônica, nos quais os antibióticos profiláticos não tiveram sucesso ou são contraindicados;

- Hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo.
- Hipogamaglobulinemia em pacientes pré e pós transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunoglobulinas são componentes normais do organismo humano.

Dados não clínicos para o componente IG a 10% de HYQVIA não revelam risco especial a humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade. Estudos da toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e toxicidade reprodutora em animais são impraticáveis, devido à indução e à interferência por anticorpos em desenvolvimento nas proteínas heterólogas. Os estudos de genotoxicidade *in vitro* não revelaram mutagenicidade. Uma vez que a experiência clínica não fornece evidências para o potencial carcinogênico de imunoglobulinas, não foram realizados estudos experimentais em espécies heterólogas.

Dados não clínicos para hialuronidase humana recombinante ou anticorpos contra hialuronidase humana recombinante não revelam risco especial para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas e toxicidade do desenvolvimento. Foram relatados efeitos reversíveis na fertilidade em cobaias machos e fêmeas imunizadas para produzir anticorpos contra hialuronidase. Entretanto, os anticorpos contra hialuronidase não influenciaram a reprodução em camundongos, coelhos, ovelhas ou macacos cynomolgus.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade, uma vez que hialuronidase é a forma recombinante de uma proteína de ocorrência natural; assim, não se espera que interaja com DNA ou outro material cromossômico, e não demonstrou transformar células e promover o crescimento de células normais ou malignas.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e a segurança de HYQVIA foram avaliadas em um estudo de fase 3 em 83 pacientes com IDP. Os pacientes foram tratados com HYQVIA em intervalos de tratamento de 3 ou 4 semanas por um total de 12 meses (após um breve período de titulação). A dose de HYQVIA se baseou no tratamento anterior com IG a 10% intravenoso (320 a 1.000 mg/kg de peso corporal/4 semanas) e foi adaptada individualmente, garantindo níveis adequados de IgG por todo o estudo.

Os resultados do estudo revelaram uma taxa de infecções bacterianas agudas, sérias e validadas ao ano durante tratamento com HYQVIA de 0,025 (limite superior do intervalo de confiança unicaudal de 99% de 0,046). A taxa geral de infecções foi menor durante a administração de HYQVIA em comparação a taxa durante os 3 meses de administração intravenosa de IG a 10%: a estimativa pontual da taxa anualizada de todas as infecções foi de 2,97 (IC de 95%: 2,51 a 3,47) para HYQVIA e 4,51 (IC de 95%: 3,50 a 5,69) para infusões intravenosas de IG a 10%.

Quase todos os indivíduos conseguiram atingir o mesmo intervalo de dose com HYQVIA atingido para a administração intravenosa. Setenta e oito (78) de 83 (94%) indivíduos atingiram a mesma administração de 3 ou 4 semanas, ao passo que um foi reduzido de 4 para 3 semanas, um de 4 para 2 semanas e um de 3 para 2 semanas (2 indivíduos se retiraram durante o período de titulação).

O número mediano de locais de infusão por mês para HYQVIA foi de 1,09, discretamente menor que o número mediano de locais de infusão intravenosa para IG a 10% utilizado neste estudo (1,34), e consideravelmente menor que o número mediano de locais de infusão no estudo de administração subcutânea de IG a 10% (21,43).

Sessenta e seis pacientes que concluíram o estudo central de fase 3 participaram de um estudo de extensão para avaliação da segurança, tolerância e eficácia crônicas de HYQVIA na IDP. A exposição combinada geral de pacientes com IDP em ambos os estudos foi de 187,69 pacientes-ano; a exposição mais longa para adultos foi de 3,8 anos e 3,3 anos para pacientes pediátricos (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

População pediátrica

HYQVIA foi avaliado em 24 pacientes pediátricos, incluindo 13 pacientes entre 4 e <12 anos e 11 entre 12 e <18 anos, os quais foram tratados por até 3,3 anos com uma experiência de segurança geral equivalente a 48,66 pacientes-ano. Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos farmacodinâmicos ou eficácia e segurança de HYQVIA entre pacientes pediátricos e adultos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O componente IG a 10% fornece o efeito terapêutico deste medicamento. A hialuronidase humana recombinante facilita a dispersão e a absorção de IG a 10%.

Imunoglobulina humana normal contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com amplo espectro de opsonização e anticorpos neutralizantes contra agentes infecciosos.

Imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. É geralmente preparada a partir do plasma humano agrupado de não menos que 1.000 doações. Possui uma distribuição de subclasses de IgG muito proporcional à do plasma humano natural. Doses adequadas de imunoglobulina humana normal poderão restaurar os níveis anormalmente baixos de IgG para a variação normal.

Hialuronidase humana recombinante é uma forma recombinante solúvel de hialuronidase humana que aumenta a permeabilidade do tecido conjuntivo por meio da despolimerização temporária do ácido hialurônico. O ácido hialurônico é um polissacarídeo encontrado na matriz extracelular do tecido conjuntivo. É degradado pela enzima hialuronidase de ocorrência natural. Diferente dos componentes estáveis e

estruturais da matriz extracelular, o ácido hialurônico apresenta *turnover* muito rápido com meia-vida de aproximadamente 0,5 dias. A hialuronidase humana recombinante de HYQVIA age localmente. Os efeitos da hialuronidase são reversíveis e a permeabilidade do tecido subcutâneo é restaurada dentro de 24 a 48 horas.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração subcutânea de HYQVIA, os níveis séricos máximos de IgG são atingidos na circulação após um período de aproximadamente 3 a 5 dias.

Dados do estudo clínico de HYQVIA demonstram que os níveis séricos de IgG podem ser mantidos por regimes de administração de 320 a 1.000 mg/kg de peso corporal/4 semanas administrados em intervalos de 3 ou 4 semanas.

A farmacocinética de HYQVIA foi avaliada em estudo clínico com pacientes de IDP com 12 anos ou mais de idade. Os resultados farmacocinéticos são apresentados na tabela abaixo, em comparação aos dados para administração intravenosa de IG a 10% obtidos no mesmo estudo.

IgG e complexos de IgG são quebrados nas células do sistema retículo endotelial.

Parâmetros farmacocinéticos de HYQVIA em comparação à administração intravenosa de IG a 10%		
Parâmetro	HYQVIA Mediana (IC de 95%) N=60	IVIG a 10% Mediana (IC de 95%) N=68
C _{max} [g/L]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/L]	10,4 (9,4 a 11,2)	10,1 (9,5 a 10,9)
AUC per semana [g*diás/L]	90,52 (83,8 a 9)	93,9 (89,1 a 102,1)
T _{max} [diás]	5,0 (3,3 a 5,1)	0,1 (0,1 a 0,1)
Clearance aparente ou clearance [mL/kg/dia]	1,6 (1,4 a 1,79)	1,4 (1,2 a 1,4)
Meia-vida terminal [diás]	45,3 (41,0 a 60,2)	35,7 (32,4 a 40,4)

População pediátrica

No estudo clínico com HYQVIA, não foram observadas diferenças entre os níveis plasmáticos de IgG entre pacientes adultos e pediátricos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HYQVIA não deve ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto.

Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, principalmente nos casos muito raros de deficiência de IgA, quando o paciente possui anticorpos contra IgA.

Hipersensibilidade sistêmica conhecida à hialuronidase ou hialuronidase humana recombinante.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se HYQVIA for acidentalmente administrado em um vaso sanguíneo, o paciente pode desenvolver choque.

A velocidade de infusão recomendada descrita no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR deve ser respeitada. Os pacientes devem ser atentamente monitorados e cautelosamente observados quanto a quaisquer reações adversas por todo o período de infusão, particularmente pacientes que iniciam a terapia.

Determinadas reações adversas poderão ocorrer mais frequentemente em pacientes que recebem imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto imunoglobulina humana normal é trocado ou quando o tratamento foi interrompido por um período prolongado.

Possíveis complicações podem ser evitadas se:

- Inicialmente, infundir o produto lentamente (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
- Garantir que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados para detectar quaisquer sintomas ao longo do período de infusão. Em particular, pacientes não tratados anteriormente com imunoglobulina humana normal, pacientes que faziam uso de imunoglobulina alternativa ou quando houve um longo intervalo desde a última infusão, devem ser monitorados durante a primeira infusão e durante a primeira hora após a primeira infusão, a fim de detectar sinais adversos potenciais.

Os outros pacientes devem ser observados por pelo menos 20 minutos após a administração.

- Quando o tratamento é feito em casa, o apoio de outra pessoa responsável deve estar disponível para o tratamento de reações adversas ou para convocar ajuda, se ocorrer uma reação adversa grave. Os pacientes com autoadministração e/ou o responsável devem ser treinados para detectar sinais precoces de reações de hipersensibilidade.

Em caso de reação adversa, a velocidade de administração deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade da reação adversa. Em caso de choque, interrompa imediatamente a infusão e trate o paciente para choque. Não foram observadas alterações cutâneas crônicas nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser lembrados a relatar qualquer inflamação crônica, nódulos ou inflamação ocorrida no local de infusão com duração superior a poucos dias.

Hipersensibilidade a IG a 10%

- Reações reais de hipersensibilidade são raras. Estas podem ocorrer particularmente em pacientes com anticorpos anti-IgA, e estes pacientes devem ser tratados com cautela. Pacientes com anticorpos anti-IgA, no qual o tratamento com produtos IgG subcutâneo é a única opção, devem ser tratados com HYQVIA somente sob supervisão médica. Raramente, a imunoglobulina humana normal

poderá induzir uma redução da pressão arterial com reação anafilática, mesmo em pacientes que toleraram tratamento anterior com imunoglobulina humana normal. Caso um paciente apresente risco elevado para quaisquer reações alérgicas, o produto deverá ser administrado apenas se houver tratamento de suporte disponível para reações de risco à vida.

- Os pacientes devem ser informados sobre os sinais iniciais de anafilaxia/hipersensibilidade (pápulas, prurido, urticária generalizada, opressão torácica, respiração ruidosa e hipotensão).
- Dependendo da gravidade da reação associada e prática clínica, a pré-medicação poderá impedir este tipo de reação.
- Em caso de anafilaxia ou hipersensibilidade grave conhecida à imunoglobulina humana, esta deverá ser anotada nos registros do paciente.

Hipersensibilidade à hialuronidase humana recombinante

Qualquer suspeita de reações alérgicas ou semelhantes às anafiláticas após a administração de hialuronidase humana recombinante exige descontinuação imediata da infusão e o tratamento clínico padrão deverá ser administrado, se necessário.

Imunogenicidade à hialuronidase humana recombinante

O desenvolvimento de anticorpos não neutralizantes para o componente hialuronidase humana recombinante foi relatado em pacientes que receberam HYQVIA em estudos clínicos. Existe a possibilidade de reação cruzada entre estes anticorpos com o PH20 endógeno, que é conhecido por ser expresso nos testículos, nos epidídimos e esperma. É desconhecido se esses anticorpos podem ter algum significado clínico em humanos.

Tromboembolismo

Os eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar foram associados ao uso de imunoglobulina. Os pacientes devem ser suficientemente hidratados antes do uso de imunoglobulinas. Deve-se ter cuidado com pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos tromboembólicos (como idade avançada, hipertensão, diabetes *mellitus* e história de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou hereditários, pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes gravemente hipovolêmicos, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade do sangue). Monitorar sinais e sintomas de trombose e avaliar a viscosidade do sangue em pacientes com risco de hiperviscosidade. A trombose também pode ocorrer na ausência de fatores de risco conhecidos.

Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sintomas de eventos tromboembólicos, incluindo falta de ar, dor e inchaço de um membro, déficits neurológicos focais e dor torácica e deve ser orientado a entrar em contato com seu médico imediatamente após o início dos sintomas.

Anemia hemolítica

Produtos com imunoglobulina contêm anticorpos contra grupos sanguíneos (por exemplo, A, B, D) que podem atuar como hemolisinas. Estes anticorpos se ligam aos epítomos dos glóbulos vermelhos, que podem ser detectados com um teste positivo de antiglobulina direta (teste de Coombs) e, raramente, podem causar hemólise. Os pacientes recebendo imunoglobulina devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de hemólise.

Insuficiência renal aguda

Reações adversas renais graves foram relatadas em pacientes que receberam tratamento intravenoso de imunoglobulina, particularmente aqueles produtos contendo sacarose (HYQVIA não contém sacarose).

Síndrome de meningite asséptica (SMA)

Síndrome de meningite asséptica teve ocorrência relatada em associação ao tratamento com imunoglobulina intravenosa e subcutânea; os sintomas geralmente iniciam-se várias horas a 2 dias após o tratamento com imunoglobulina. Os pacientes devem ser orientados sobre os primeiros sintomas que englobam dor de cabeça severa, rigidez do pescoço, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos. A interrupção do tratamento com imunoglobulina pode resultar em remissão de SMA em vários dias sem sequelas. Estudos do fluido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose até vários milhares de células por mm³, predominantemente a partir da série granulocítica, e níveis elevados de proteína até várias centenas de mg/dL. SMA poderá ocorrer mais frequentemente em associação ao tratamento de dose elevada (2 g/kg) com imunoglobulina intravenosa. A partir dos dados pós-comercialização, não foi observada correlação clara de SMA com doses maiores. Foi observado maior incidência de SMA em mulheres.

Informação importante sobre alguns dos componentes de HYQVIA

HYQVIA não contém açúcares. O componente IG a 10% contém quantidades traço de sódio. Hialuronidase humana recombinante contém 4,03 mg de sódio por mL, com dose diária máxima de aproximadamente 120 mg. Isso deverá ser considerado para pacientes em dieta controlada de sódio.

Agentes transmissíveis

Imunoglobulina humana normal e albumina sérica humana (estabilizante da hialuronidase humana recombinante) são produzidas a partir do plasma humano. As medidas padrão para prevenção de infecções resultantes do uso de produtos medicinais preparados a partir do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, teste de doações individuais e *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e inclusão de etapas eficazes de fabricação para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando produtos medicinais preparados a partir do sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente descartada. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patógenos.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, como vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), e para os vírus não envelopados de hepatite A (HAV) e parvovírus B19.

Há evidências clínicas promissoras em relação à ausência de transmissão de hepatite A ou parvovírus B19 com imunoglobulinas e também se assume que o teor de anticorpos faz uma importante contribuição para a segurança viral.

É fortemente recomendado que a cada vez que HYQVIA seja administrado a um paciente, o nome e o número de lote do produto sejam registrados para manutenção de uma associação entre o paciente e o número de lote do produto.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas se aplicam a adultos e crianças.

Gravidez

A segurança de HYQVIA para uso na gestação humana não foi estabelecida em estudos clínicos controlados e, portanto, deverá ser administrado com cautela a gestantes e lactantes. Imunoglobulinas demonstraram atravessar a placenta, crescentemente durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não deverão ser esperados efeitos deletérios durante a gestação ou no feto e neonato.

Foram realizados estudos de toxicologia do desenvolvimento e reprodutora com hialuronidase humana recombinante em camundongos e coelhos. Nenhum efeito adverso na gestação e desenvolvimento fetal foi associado a anticorpos anti-rHuPH20. Nestes estudos, os anticorpos maternos contra hialuronidase humana recombinante foram transferidos à prole *in utero*. Os efeitos dos anticorpos contra o componente hialuronidase humana recombinante de HYQVIA no embrião humano ou no desenvolvimento do feto humano são atualmente desconhecidos (veja 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Imunoglobulinas são excretadas no leite, e poderão contribuir para a proteção de neonatos contra patógenos que apresentem porta de entrada pela mucosa.

Fertilidade

Atualmente não há dados de segurança clínica disponíveis para HYQVIA sobre fertilidade.

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não deverão ser esperados efeitos deletérios de IG a 10% na fertilidade.

Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos de hialuronidase humana recombinante em relação ao potencial reprodutor nas doses utilizadas para facilitar a administração de IG a 10%.

Dirigir e operar máquinas

A capacidade de conduzir e operar máquinas pode ser prejudicada por algumas reações adversas associadas à HYQVIA. Os pacientes que experimentam reações adversas durante o tratamento devem aguardar que estas sejam resolvidas antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina poderá comprometer por um período mínimo de 6 semanas e até 3 meses a eficácia de vacinas com vírus vivos atenuados, como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração deste produto, um intervalo de 3 meses deverá se passar antes da imunização com vacinas com vírus vivos atenuados. No caso de sarampo, este comprometimento poderá persistir por até 1 ano. Portanto, pacientes que recebem vacina contra sarampo deverão ter seu status de anticorpos verificados.

População pediátrica

As interações medicamentosas listadas se aplicam a adultos e crianças.

Interferência no teste sorológico

Após a infusão de imunoglobulinas, o aumento temporário de diversos anticorpos transferidos passivamente ao sangue dos pacientes poderá resultar em resultados positivos incorretos no teste sorológico.

A transmissão passiva de anticorpos a antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B, D, poderá interferir em alguns testes sorológicos para anticorpos contra eritrócitos, por exemplo, o teste de aglutinação direta (DAT, teste direto de Coombs).

A infusão de imunoglobulinas pode gerar uma leitura falsa positiva em ensaios que dependem da detecção de β -D-glucano para diagnóstico de infecções fúngicas; isto pode persistir durante as semanas seguintes a infusão do produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz. Não agitar.

Prazo de validade: HYQVIA, solução injetável, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

IG 10% é uma solução incolor ou ligeiramente opaca e incolor ou amarelo pálido.

Hialuronidase humana recombinante é uma solução límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deverá ser iniciado e monitorado inicialmente sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiência.

Posologia

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.

Terapia de reposição

O medicamento deve ser administrado por via subcutânea.

Na terapia de reposição, a dose poderá ser individualizada para cada paciente dependendo da farmacocinética e resposta clínica. O regime de dosagem descrito a seguir é fornecido como diretriz.

Pacientes não tratados anteriormente com terapia com imunoglobulina

A dose necessária para atingir nível mínimo de 6 g/L é da ordem de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corpóreo/mês. O intervalo de dose para manutenção de níveis estáveis varia de 2 a 4 semanas.

Os níveis mínimos deverão ser medidos e avaliados de acordo com a incidência de infecção. Para reduzir a taxa de infecção, poderá ser necessário aumentar a dose e almejar níveis mínimos mais elevados (> 6 g/L).

Ao início da terapia, recomenda-se que os intervalos de tratamento para as primeiras infusões sejam gradualmente prolongados a partir de uma dose por semana para até uma dose a cada 3 ou 4 semanas. A dose cumulativa mensal de IG a 10% deverá ser dividida em 1 semana, 2 semanas etc., de acordo com os intervalos de tratamento planejados com HYQVIA.

Pacientes tratados anteriormente com imunoglobulina administrada por via intravenosa

Para pacientes transferidos diretamente da administração intravenosa de imunoglobulina ou que tenham recebido dose intravenosa anterior que possa ser consultada, o medicamento deverá ser administrado na mesma dose e mesma frequência de seu tratamento anterior com imunoglobulina intravenosa. Caso os pacientes tenham recebido anteriormente regime de administração de 3 semanas, o aumento do intervalo para 4 semanas poderá ser realizado ao administrar os mesmos equivalentes semanais.

Pacientes tratados anteriormente com imunoglobulina administrada via subcutânea

Para pacientes que atualmente recebem imunoglobulina via subcutânea, a dose inicial de HYQVIA é a mesma do tratamento subcutâneo, mas poderá ser ajustada a um intervalo de 3 ou 4 semanas. A primeira infusão de HYQVIA deverá ser administrada uma semana após o último tratamento com a imunoglobulina anterior.

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (12 a 18 anos de idade) não é diferente a de adultos, já que a posologia para cada indicação é dada por peso corpóreo e ajustada de acordo com a resposta e condições clínicas (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Método de administração

- O medicamento é apenas para uso subcutâneo, não administre por via intravenosa.
- Inspeção visualmente os componentes de HYQVIA para descoloração e material particulado antes da administração.
- Deixe que o produto refrigerado atinja temperatura ambiente antes do uso. Não utilize aparelhos de aquecimento, incluindo micro-ondas.
- Não agite.
- Este medicamento é composto de dois frascos. Não misture os componentes deste produto.

Cada frasco de IG 10% é fornecido com a quantidade correspondente de hialuronidase humana recombinante, conforme indicado na tabela abaixo. O conteúdo total do frasco de hialuronidase humana recombinante deve ser administrado independentemente de o conteúdo total do frasco IG 10% ser administrado. Os dois componentes do medicamento devem ser administrados sequencialmente através da mesma agulha, começando com a hialuronidase humana recombinante, seguida do IG 10%, conforme descrito abaixo:

Esquema de administração de HYQVIA		
Hialuronidase humana recombinante	Imunoglobulina humana normal a 10%	
Volume (mL)	Proteína (gramas)	Volume (mL)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Pode ocorrer vazamento no local de infusão durante ou após administração subcutânea de imunoglobulina, incluindo HYQVIA. Considere o uso de agulhas mais longas e/ou mais do que um local de infusão. Qualquer alteração do tamanho da agulha teria que ser supervisionada pelo médico prescritor.

Caso a infusão subcutânea de HYQVIA seja usada para tratamento domiciliar, a terapia deve ser iniciada e monitorada por um médico experiente na orientação de pacientes para tratamento domiciliar. O paciente deverá ser instruído nas técnicas de infusão, no uso de uma bomba de infusão ou de um dispositivo de seringas, na manutenção de um diário de tratamento, no reconhecimento de possíveis reações adversas graves e nas medidas a serem tomadas no caso destas ocorrerem.

HYQVIA pode ser usado para administrar uma dose terapêutica completa em um a dois locais até quatro semanas. Ajuste a frequência e o número de locais de infusão levando em consideração o volume, o tempo de infusão total e a tolerabilidade para que o paciente receba a mesma dose equivalente semanal. Se um paciente perder uma dose, administre a dose perdida o mais rápido possível e, em seguida, retome os tratamentos programados, conforme aplicável.

O componente IG 10% deve ser infundido utilizando-se uma bomba. O componente hialuronidase humana recombinante pode ser empurrado manualmente ou infundido por uma bomba. Uma agulha de 24 gauge pode ser requerida para permitir uma infusão em velocidade de 300 mL/hora/local de infusão. Porém, agulhas com diâmetros menores podem ser usadas se velocidades menores de infusão foram aceitáveis. Para o tamanho de frasco de hialuronidase humana recombinante de 1,25 mL, use uma agulha de calibre 18 a 22 gauge para retirar o conteúdo do frasco para evitar que o êmbolo trave; para todos os outros tamanhos de frascos, pode-se usar uma agulha ou dispositivo sem agulha para retirar o conteúdo do frasco.

Os locais sugeridos para infusão do medicamento são o abdômen médio e superior e as coxas. Caso dois locais sejam utilizados, os dois locais de infusão devem estar em lados contralaterais do corpo. Evitar proeminências ósseas, ou áreas com cicatrizes. O produto não deve ser infundido em ou próximo a locais infectados ou áreas agudamente inflamadas, devido ao risco potencial de espalhar a infecção localizada.

Recomenda-se que o componente hialuronidase humana recombinante seja administrado em uma velocidade constante e que a velocidade de administração da IG 10% não seja aumentada acima das velocidades recomendadas, particularmente quando o paciente acaba de começar a terapia com HYQVIA.

Primeiro, a dose total da solução de hialuronidase humana recombinante é infundida a uma velocidade de 1 a 2 mL/minuto por local de infusão ou como tolerado. Infunda a dose total por local de IG 10% através da mesma agulha subcutânea dentro de 10 minutos da hialuronidase humana recombinante.




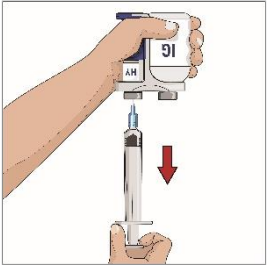

As seguintes velocidades de infusão do IG 10% são recomendadas:

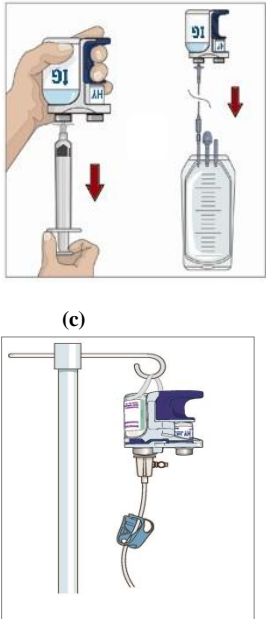
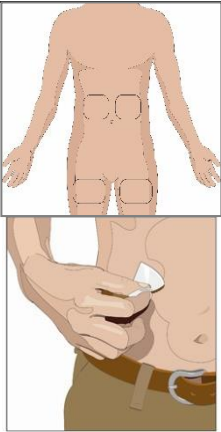
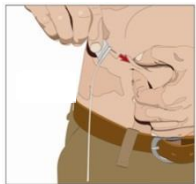
Intervalo/Minutos	Pacientes < 40 kg		Pacientes ≥ 40 kg	
	Primeiras duas infusões (mL/hora)	2 a 3 Infusões subsequentes (mL/hora)	Primeiras duas infusões (mL/hora)	2 a 3 Infusões subsequentes (mL/hora)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Restante de infusão	80	160	240	300

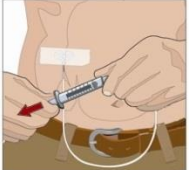
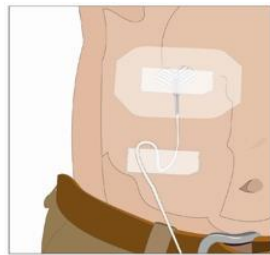
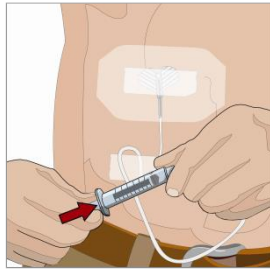

Se o paciente tolerar as infusões iniciais na dose total por local e a taxa máxima, um aumento na velocidade de infusões sucessivas pode ser considerado a critério do médico e do paciente.

As instruções de uso detalhadas estão descritas a seguir.

<p>1. Retirar HYQVIA do cartucho:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deixar que os frascos atinjam temperatura ambiente. Isto poderá levar até 60 minutos. Não utilize aparelhos de aquecimento, incluindo micro-ondas. • Não aquecer ou agitar HYQVIA. • <i>Verificar cada frasco de HYQVIA antes do uso:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Data de validade: Não utilizar após a data de validade. • Cor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hialuronidase humana recombinante deverá ser límpida e incolor. ○ Imunoglobulina humana normal a 10% deverá ser límpida e incolor ou amarela pálida. ○ Se alguma das soluções estiver turva ou apresentar partículas, não utilize. • Tampa: A tampa protetora está na unidade do frasco duplo. Não utilizar o produto se este não possuir a tampa. 	
--	--

<p>2. Reunir todos os materiais: Reunir todos os itens para sua infusão. Os itens incluem: unidade(s) de frasco duplo de HYQVIA, materiais para infusão (conjunto de agulha subcutânea, recipiente com solução (bolsa ou seringa), bandagem e fitas adesivas transparentes estéreis, tubos da bomba, dispositivos de transferência, seringas, gaze e fita adesiva), recipiente para materiais perfurocortantes, bomba de infusão eletromecânica de velocidade variável e livro de registro de tratamento e outros materiais, conforme necessários.</p>	
<p>3. Preparar uma área de trabalho limpa.</p>	
<p>4. Lavar as mãos: Lavar bem as mãos. Posicionar todos os materiais e abri-los.</p>	
<p>5. Abrir a(s) unidade(s) de frasco duplo de HYQVIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirar as tampas protetoras azuis para expor as tampas do frasco. Preparar para transferir o componente hialuronidase humana recombinante de HYQVIA, limpando a tampa de cada frasco com uma haste de algodão com álcool, caso instruído, e deixar secar ao ar (no mínimo 30 segundos). 	
<p>6. Preparar o frasco de hialuronidase humana recombinante (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirar a seringa estéril menor da embalagem e anexar a um aplicador sem ventilação ou agulha (dispositivo). Puxar o êmbolo, preencher a seringa menor com ar igual à quantidade de hialuronidase humana recombinante no(s) frasco(s) de HY. Retirar a tampa da agulha/dispositivo de transferência sem ventilação. Inserir a extremidade da agulha/dispositivo de transferência sem ventilação no centro da tampa do frasco e empurrar diretamente para baixo. Empurrar o ar no frasco. Virar o frasco de cabeça para baixo, com a agulha/dispositivo de transferência sem ventilação permanecendo no frasco. A ponta da seringa estará apontando para cima. Aspirar todo o conteúdo da hialuronidase humana recombinante para a seringa. Repetir a etapa 6, caso mais de um frasco de hialuronidase humana recombinante seja necessário para sua dose. Se possível, combinar toda a hialuronidase humana recombinante necessária para toda a dose de IgG na mesma seringa. Apontar a extremidade da seringa para cima e retirar quaisquer bolhas de ar apontando a extremidade da seringa para cima e suavemente batendo na seringa com seu dedo. Empurrar de modo lento e cauteloso o êmbolo para retirar qualquer ar restante. 	
<p>7. Preparar o conjunto de agulha com hialuronidase humana recombinante (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> Anexar a seringa preenchida com hialuronidase humana recombinante ao conjunto da agulha Empurrar o êmbolo da seringa menor para retirar o ar e preencher o conjunto de agulha até as asas da agulha com hialuronidase humana recombinante. <i>Observação:</i> Pode ser necessário o uso de um conector em “Y” (para mais de um local) ou outra configuração de conjunto de agulha. 	

<p>8. Preparar imunoglobulina humana normal a 10% frasco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparar para transferir o componente imunoglobulina a 10% de HYQVIA, limpando a tampa de cada frasco com uma haste de algodão com álcool, e deixar secar ao ar (no mínimo 30 segundos). • Imunoglobulina humana normal a 10% de HYQVIA poderá ser infundida <ul style="list-style-type: none"> ○ por agrupamento a partir dos frascos em uma seringa maior (a) ou bolsa de infusão (b) dependendo da bomba de infusão eletromecânica de velocidade variável a ser utilizada ou ○ diretamente a partir do frasco de IG (c). Inserir o aplicador do tubo da bomba com ventilação ou aplicador e agulha com ventilação no(s) frasco(s) de imunoglobulina humana normal a 10%. Preencher o tubo da bomba de administração e separar, até que hialuronidase humana recombinante tenha sido administrada. • Caso seja necessário mais de um frasco para uma dose completa, perfurar frascos subsequentes após a administração completa do primeiro frasco. 	<p>(a) (b)</p>  <p>(c)</p>
<p>9. Programar a bomba eletromecânica de velocidade variável:</p> <p>Seguir as instruções do fabricante para preparação da bomba eletromecânica de velocidade variável.</p> <p>Programar as velocidades de infusão de imunoglobulina humana normal a 10% conforme tabela acima.</p>	
<p>10. Preparar o local de infusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escolher um local de infusão na parte intermediária ou superior do abdômen ou coxa. Vide imagem para a localização do local de infusão. <ul style="list-style-type: none"> ○ Para doses maiores que 600 mL, infundir em 2 locais em regiões contralaterais do corpo. • Evitar áreas ósseas, vasos sanguíneos visíveis, cicatrizes e quaisquer áreas de inflamação ou infecção. • Alternar os locais de infusão, escolhendo lados opostos do corpo entre as futuras infusões. • Limpar o(s) local(is) de infusão com uma haste de algodão com álcool. Deixar secar (no mínimo 30 segundos). 	
<p>11. Inserir a agulha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirar a cobertura da agulha. Pegar firmemente e pinçar no mínimo 2 a 2,5 cm de pele entre dois dedos. • Inserir totalmente a agulha até as asas da agulha com um movimento rápido direto na pele, em um ângulo de 90°. As asas da agulha deverão repousar em posição reta na pele. • Manter a agulha no lugar com fita adesiva estéril. • Repetir esta etapa caso tenha um segundo local de infusão, se necessário. 	<p>ângulo de 90 graus à pele</p> 

<p>12. Verificar o posicionamento adequado da agulha antes do início da infusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspire o êmbolo da seringa. Caso haja refluxo de sangue, descartar o conjunto da agulha e iniciar o processo a partir do item 11. 	
<p>13. Manter a agulha na pele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Manter a(s) agulha(s) no local, colocando uma bandagem transparente estéril sobre a agulha. Verificar ocasionalmente o(s) local(is) de infusão por toda a infusão quanto ao deslocamento ou extravasamento. 	
<p>14. Administrar primeiro a infusão de hialuronidase humana recombinante:</p> <ul style="list-style-type: none"> Empurrar lentamente o êmbolo da seringa menor com hialuronidase humana recombinante em velocidade inicial por local de infusão até aproximadamente 1 a 2 mL por minuto e aumentar conforme tolerado. Se estiver utilizando uma bomba, programar a bomba para infundir hialuronidase humana recombinante na velocidade inicial por local de infusão de 1 a 2 mL por minuto e aumentar conforme tolerado. 	
<p>15. Administrar imunoglobulina humana normal a 10%:</p> <p>Após infusão de todo o conteúdo da seringa menor (hialuronidase humana recombinante), retirar a seringa do conjunto de agulha.</p> <p>Anexar o tubo da bomba ou a seringa maior que contém imunoglobulina humana normal a 10% ao conjunto da agulha.</p> <p>Administrar imunoglobulina humana normal a 10% nas velocidades prescritas.</p>	
<p>16. Lavar o tubo da bomba quando a infusão estiver concluída:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anexar uma bolsa de solução fisiológica/seringa de lavagem ao tubo da bomba/conjunto de agulha para empurrar imunoglobulina humana normal a 10% até as asas da agulha. Não infundir a solução salina no tecido subcutâneo. 	
<p>17. Retirar o conjunto da agulha:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirar o conjunto da agulha tirando a bandagem em todas as extremidades. Puxar as asas da agulha diretamente para cima e para fora. Pressionar suavemente um pequeno pedaço de gaze sobre o local da agulha e cobrir com bandagem protetora. Descartar a(s) agulha(s) no recipiente para materiais perfurocortantes. <ul style="list-style-type: none"> Descartar o recipiente para materiais perfurocortantes utilizando as instruções fornecidas no recipiente. 	
<p>18. Registrar a infusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirar o rótulo destacável do frasco de HYQVIA, que possui o número do lote e data de validade do produto, e colocar o rótulo em seu registro/livro de tratamento. Escrever a data, horário, dose, local(is) de infusão (para auxiliar na rotação dos locais) e quaisquer reações após cada infusão. Descartar qualquer produto não usado no frasco e os materiais. 	

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RAs) a HYQVIA relatadas mais frequentemente foram reações locais. As RAs sistêmicas relatadas mais frequentemente foram dor de cabeça, fadiga e pirexia (febre). A maior parte destas RAs foi leve ou moderada.

Imunoglobulina humana normal

Reações adversas como calafrios, dor de cabeça, tontura, febre, vômito, reações alérgicas, náusea, artralgia, baixa pressão arterial e lombalgia moderada poderão ocorrer ocasionalmente.

Raramente, as imunoglobulinas humanas normais poderão causar uma queda súbita na pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não apresentou hipersensibilidade à administração anterior.

Reações locais nos locais de infusão: edema, dor, vermelhidão, tumefação, calor local, prurido, hematoma e erupção, poderão ocorrer frequentemente.

Foram observados casos de meningite asséptica temporária, reações hemolíticas temporárias, aumento do nível sérico de creatinina e/ou insuficiência renal aguda com imunoglobulina humana normal (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Reações tromboembólicas como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda foram raramente observados com a administração IV e SC de produtos à base de imunoglobulina.

Hialuronidase humana recombinante

As reações adversas mais frequentes relatadas durante o uso pós-comercialização de hialuronidase humana recombinante em formulações similares administradas via subcutânea para dispersão e absorção de fluidos ou produtos medicinais administrados via subcutânea foram reações locais leves no local de infusão, como eritema e dor. Edema foi relatado mais frequentemente em associação à administração subcutânea de grandes volumes de fluido.

Anticorpos contra hialuronidase humana recombinante

Um total de 13 de 83 indivíduos que participaram em estudo pivotal desenvolveram um anticorpo capaz de se ligar à hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) no mínimo uma vez durante o estudo clínico. Estes anticorpos não foram capazes de neutralizar a hialuronidase humana recombinante. Não pôde ser demonstrada associação temporal entre as reações adversas e a presença de anticorpos anti-rHuPH20. Não houve aumento na incidência ou gravidade das reações adversas em pacientes que desenvolveram anticorpos à hialuronidase humana recombinante.

Lista tabulada de reações adversas

A segurança de HYQVIA foi avaliada em 4 estudos clínicos (160602, 160603, 160902 e 161101) em 124 pacientes isolados com IDP que receberam 3.202 infusões.

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação de sistemas e órgãos MedDRA.

As frequências por infusão foram avaliadas com o uso da seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Frequência de reações adversas com HYQVIA				
<u>Classe de sistemas e órgãos</u>	<u>Muito comum</u> ($\geq 1/10$)	<u>Comum</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Incomum</u> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	<u>Rara</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Distúrbios gastrointestinais		Vômito, náusea, dor abdominal (incluindo abdominal alta e baixa e sensibilidade), diarreia	Distensão abdominal	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações locais (total) ^a : Dor no local de infusão (incluindo desconforto, sensibilidade, dor na virilha)	Reações locais (total): Eritema no local de infusão, inchaço no local de infusão (incluindo inchaço e edema local), prurido no local de infusão (incluindo prurido vulvovaginal) Pirexia, condições astênicas (incluindo astenia, fadiga, letargia, mal-estar)	Reações locais (total): Descoloração no local de infusão, hematoma no local de infusão (incluindo hematoma, hemorragia), massa no local de infusão (incluindo nódulo), calor no local de infusão, tumefação no local de infusão, edema gravitacional/edema genital ^b (incluindo edema genital, edema escrotal e vulvovaginal) Edema (incluindo periférico, e inchaço), calafrios, hiperidrose	Sensação de ardência
Investigações			Teste direto de Coombs positivo	
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo		Mialgia, dor torácica musculoesquelética	Artralgia, dor nas costas, dor em extremidade	
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça	Enxaqueca, tontura	Parestesia
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo			Eritema, erupção (incluindo eritematosa, papular, maculopapular), prurido, urticária	
Distúrbios vasculares			Hipertensão, aumento da pressão arterial	
Distúrbios renais e urinários				Hemossiderinúria

^a As seguintes RAs não estão listadas, porém também são calculadas na frequência para reações locais: sensação de calor, parestesia no local de infusão.

^b Edema gravitacional/edema genital foi observado subsequente à administração nos quadrantes abdominais inferiores.

Além das reações adversas observadas em estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência de pós-comercialização (a frequência destas reações é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)).

Infecções e Infestações: Meningite asséptica

Distúrbios do sistema imune: Hipersensibilidade

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Doença semelhante a gripe, vazamento no local da infusão.

Além das reações adversas listadas acima, as seguintes reações adversas adicionais foram relatadas para produtos à base de imunoglobulina administrados via subcutânea:

Choque anafilático, reação anafilática/anafilactóide, tremor, taquicardia, hipotensão, rubor, palidez, frio periférico, dispneia, parestesia, edema facial, dermatite alérgica, rigidez musculoesquelética, urticária no local de injeção, erupção no local de injeção, aumento de alanina aminotransferase.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações locais observadas durante o estudo clínico central incluem edema leve do local (presente na maior parte das infusões) devido à infusão de grandes volumes, porém, de modo geral, não foram consideradas uma reação adversa a menos que causassem desconforto. Apenas dois casos de reações adversas foram graves, dor no local de infusão e edema no local de infusão. Houve dois casos de edema genital temporário, um considerado grave, resultando da difusão do medicamento a partir do local de infusão no abdômen. Não foram observadas alterações cutâneas que não tivessem sido resolvidas durante o estudo clínico.

População pediátrica

Os resultados dos estudos clínicos indicam perfis de segurança similares em adultos e na população pediátrica, incluindo a natureza, frequência, gravidade e reversibilidade da reação adversa.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

As consequências de uma superdosagem de HYQVIA são desconhecidas. Quando imunoglobulinas são administradas via intravenosa, a superdosagem poderá causar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0293
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna -SP
CNPJ 60.397.775/0001-74
SAC 0800-7710345

Fabricado por:

Baxalta Belgium Manufacturing S.A.
Lessines, Bélgica

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2020.



HYQ_0719_0920_PS