

HYQVIA®
imunoglobulina humana normal

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de imunoglobulina humana normal (imunoglobulina a 10% ou IG 10%). Embalagem com um frasco de imunoglobulina humana normal e um frasco de hialuronidase humana recombinante (rHuPH20).

Frasco de hialuronidase humana recombinante	Frasco de imunoglobulina humana normal (imunoglobulina a 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

COMPOSIÇÃO

imunoglobulina humana normal (IG a 10%)

Cada mL de solução injetável contém 100 mg de imunoglobulina humana normal (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.

Excipientes: glicina e água para injetáveis.

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.

hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)

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

Excipientes: 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) e água para injetáveis.

O conteúdo total de sódio da hialuronidase humana recombinante é 4,03 mg/mL.

1. INDICAÇÕES

Terapia de reposição em adultos, crianças e adolescentes (0 – 18 anos) nos seguintes casos:

- Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com produção de anticorpos alterada;
- Imunodeficiências secundárias (IDS) em pacientes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e falha específica comprovada de anticorpos (PSAF)* ou nível de IgG sérico de <4 g/L.

*PSAF = falha em verificar pelo menos um aumento de duas vezes no título de anticorpos IgG para vacinas pneumocócicas polissacarídeas e polipeptídeas antigênicas.

Terapia imunomoduladora em adultos, crianças e adolescentes (0 - 18 anos):

- Para o tratamento de pacientes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) como terapia de manutenção após estabilização com IGIV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunoglobulinas são componentes normais do organismo humano.

A segurança da IG 10% foi demonstrada em vários estudos não-clínicos. Dados não clínicos 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.

Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico da hialuronidase humana recombinante. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em camundongos, coelhos e macacos *cynomolgus* expostos a anticorpos que se ligam à hialuronidase humana recombinante e à hialuronidase específica da espécie. Infertilidade reversível foi observada em machos e fêmeas de porquinhos da índia imunizados para produzir anticorpos para hialuronidase. Entretanto os anticorpos para hialuronidase não influenciaram a reprodução após a imunização de camundongos, coelhos, ovelhas ou macacos *cynomolgus*. Os efeitos dos anticorpos que se ligam à hialuronidase humana recombinante na fertilidade humana são desconhecidos.

Eficácia e segurança clínica

IDP (imunodeficiência primária)

A eficácia e a segurança de HYQVIA foram avaliadas em um estudo de fase 3 (160603) 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 ao longo do estudo.

Os resultados do estudo revelaram uma taxa validada de infecções bacterianas agudas e graves 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 dosagem 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, ligeiramente 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 pivotal de fase 3 participaram de um estudo de extensão (160902) para avaliação da segurança, tolerância e eficácia de longo prazo 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.

Estudo 161302 (União Européia, UE):

Este estudo de segurança pós-autorização não intervencional sobre a segurança a longo prazo de HYQVIA em indivíduos tratados com HYQVIA foi realizado durante aproximadamente 6 anos. Um total de 111 indivíduos adultos foram incluídos no estudo. A média de idade da população estudada foi de 46,2 anos (desvio padrão [DP]=14,69) e 14,2% (n=15) dos sujeitos tinham 65 anos ou mais. Mais de metade dos indivíduos eram do sexo feminino (n=60, 56,6%), dos quais 56,7% tinham potencial para engravidar. Este estudo confirma o perfil de segurança conhecido de HYQVIA.

Estudo 161406 (Estados Unidos, EUA):

Este estudo de segurança pós-autorização não intervencional sobre a segurança a longo prazo do HYQVIA foi realizado durante aproximadamente 6 anos. Um total de 253 indivíduos adultos com IDP foram inscritos. A média de idade foi de 57,0 anos, 30,4% (n=77) tinham 65 anos ou mais e 79,1% (n=200) eram do sexo feminino, sendo 22,5% (n=45) com potencial para engravidar. Este estudo confirma o perfil de segurança conhecido do HYQVIA.

PDIC (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica)

Estudo 161403 (ADVANCE-1):

Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de fase 3, 132 adultos com PDIC foram avaliados quanto à eficácia, segurança e tolerabilidade de HYQVIA como terapia de manutenção para prevenir recidivas, permitindo a autoadministração da dose terapêutica total a cada 2 a 4 semanas.

O estudo incluiu indivíduos com ≥ 18 anos (homens ou mulheres) no momento da triagem que tinham um diagnóstico documentado de PDIC definitivo ou provável de acordo com os critérios da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas/Sociedade de Nervos Periféricos (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) de 2010. Todos os participantes elegíveis haviam respondido anteriormente ao tratamento com IgG (resolução parcial ou completa dos sintomas e déficits neurológicos) e estavam em uma dose estável de tratamento com IGIV dentro do intervalo equivalente a uma dose mensal cumulativa de 0,4 a 2,4 g/kg de peso corporal administrada por via intravenosa por pelo menos 12 semanas antes da triagem.

O desfecho primário foi a proporção de indivíduos que apresentaram recaída, definida como um aumento de ≥ 1 ponto em relação à pontuação basal pré-tratamento subcutâneo em 2 pontuações consecutivas de incapacidade de causa e tratamento de neuropatia inflamatória ajustada (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT), obtidas com menos de sete dias de intervalo. A análise do desfecho primário, utilizando estratégias pós-hoc apropriadas para lidar com eventos intercorrentes e valores ausentes por imputação múltipla, revelou uma taxa de recidiva de 15,5% (IC 95%: 8,36 a 26,84) no grupo de HYQVIA e 31,7% (IC 95%: 21,96 a 43,39) no grupo de placebo. A diferença de tratamento foi de -16,2 (IC 95%: -29,92 a -1,27), favorecendo o HYQVIA em relação ao placebo.

Estudo 161505 (Extensão ADVANCE-3):

O estudo 161505 foi um estudo de fase 3b, de longo prazo e multicêntrico, de tratamento subcutâneo com HYQVIA em adultos com PDIC que haviam recebido HYQVIA (ou placebo) previamente no Estudo 161403. O objetivo primário foi coletar dados de longo prazo sobre a segurança, tolerabilidade e eficácia (apenas como medidas exploratórias) do HYQVIA nessa população.

A inclusão neste estudo foi permitida apenas para indivíduos que completaram a Fase 1 do Estudo 161403 sem piora da PDIC. Um total de 85 participantes que completaram o Estudo 161403 e atenderam aos critérios de seleção foram incluídos e tratados. A média de duração de exposição ao HYQVIA foi de 31,1 meses (intervalo: 0 a 77,3). O tempo total de exposição foi de 219,9 pacientes-ano.

Os resultados de segurança confirmaram o perfil de segurança já conhecido do HYQVIA e não revelaram novas preocupações de segurança. 10 dos 77 participantes avaliáveis apresentaram recidiva de PDIC durante o estudo. As taxas de recidiva em 6 meses e 1 ano foram de 0,023 e 0,045, respectivamente.

População pediátrica

IDP (imunodeficiência primária)

Em estudos pivotais, 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 (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

HYQVIA foi avaliado em 42 pacientes pediátricos (idade de 2 a <18 anos), em um estudo multicêntrico de Fase 4, não controlado, em pacientes pediátricos que receberam terapia prévia com imunoglobulina. Não foram identificadas novas preocupações de segurança após o tratamento com HYQVIA em pacientes pediátricos com IDP.

PDIC (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica)

HYQVIA não foi avaliado em estudos clínicos em pacientes pediátricos com PDIC menores de 18 anos.

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%.

HYQVIA fornece concentrações adequadas de anticorpos contra uma ampla gama de patógenos no contexto de IDP e/ou outros estados de imunodeficiência em que a terapia de reposição com IgG é indicada. A imunoglobulina humana normal contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com amplo espectro de opsonização e anticorpos neutralizantes contra agentes infecciosos. A IG 10% contém um espectro de anticorpos capazes de interagir e alterar a atividade do sistema imunológico.

Embora o papel de tais anticorpos e o mecanismo de ação do IG 10% do HYQVIA não tenham sido totalmente elucidados, as imunoglobulinas exibem propriedades imunomoduladoras que incluem redução de anticorpos patogênicos através do aumento da saturação e bloqueio funcional de receptores Fc em macrófagos, neutralização de autoanticorpos patogênicos, supressão da produção de citocinas inflamatórias, atenuação do dano tecidual mediado pelo complemento e redução de subconjuntos pró-inflamatórios de monócitos do sangue periférico. A inibição da inflamação devido às propriedades imunomoduladoras é considerada o mecanismo de ação do tratamento com IgG em distúrbios neuro imunes e outras condições inflamatórias autoimunes.

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 nível normal. Hialuronidase humana recombinante é uma forma recombinante solúvel de hialuronidase humana que aumenta a permeabilidade do tecido subcutâneo por meio da despolimerização temporária do ácido hialurônico. O ácido hialurônico é um polissacarídeo encontrado na matriz intercelular do tecido conjuntivo. É despolimerizado pela enzima hialuronidase de ocorrência natural. Diferente dos componentes estruturais estáveis da matriz intersticial, o ácido hialurônico apresenta *turnover* muito rápido com meia-vida de aproximadamente 0,5 dia. 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

IDP (imunodeficiência primária)

Após a administração subcutânea de HYQVIA, os níveis séricos máximos de IgG são atingidos na circulação do paciente 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.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos de Hyqvía em comparação à administração intravenosa de IG a 10%.

<i>Parâmetro</i>	<i>HYQVIA</i> <i>Mediana (IC de 95%)</i> <i>N=60</i>	<i>IVIG a 10%</i> <i>Mediana (IC de 95%)</i> <i>N=68</i>
C_{max} [g/L]	15,5 (14,5; 17)	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 por semana [g*dias/L]	90,52 (83,8 a 9)	93,9 (89,1 a 102,1)
T_{max} [dias]	5,0 (3,3 a 5,1)	0,1 (0,1 a 0,1)
<i>Clearance</i> aparente ou <i>clearance</i> [mL/kg/dia]	1,6 (1,4 a 1,79)	1,4 (1,2 a 1,4)
Meia-vida terminal [dias]	45,3 (41,0 a 60,2)	35,7 (32,4 a 40,4)

PDIC (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica)

O perfil farmacocinético completo de HYQVIA não foi avaliado no estudo clínico (161403) em pacientes com PDIC com idade igual ou superior a 18 anos. Apenas os níveis séricos mínimos de IgG total foram avaliados ao longo do estudo. No geral, durante os períodos de tratamento com HYQVIA, os níveis séricos mínimos de IgG total permaneceram estáveis. Para indivíduos que desenvolveram uma recidiva e mudaram para IGIV (n=6), os níveis séricos mínimos médios de IgG total também pareceram estáveis durante os períodos de tratamento com HYQVIA ou IGIV.

Os níveis séricos médios mínimos de IgG total na PDIC foram aproximadamente 40% maiores do que na IDP.

População pediátrica

IDP (imunodeficiência primária)

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

PDIC (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica)

HYQVIA não foi avaliado em estudos clínicos em pacientes pediátricos com PDIC menores de 18 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

HYQVIA não deve ser administrado em casos de:

- 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registrados.

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 durante todo o período de infusão, particularmente pacientes que estão iniciando 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 de imunoglobulina humana normal é substituído ou quando há um longo intervalo desde a última infusão.

Possíveis complicações podem, geralmente, 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 demais 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 solicitar ajuda, se ocorrer uma reação adversa grave. Os pacientes em tratamento domiciliar e/ou seus tutores 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 da gravidade da reação adversa. Em caso de choque, interromper imediatamente a infusão e tratar o paciente para choque.

Não foram observadas alterações cutâneas crônicas nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser orientados 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. Elas podem ocorrer particularmente em pacientes com anticorpos anti-IgA, os quais devem ser tratados com cautela. Pacientes com anticorpos anti-IgA, para os quais o tratamento com produtos IgG subcutâneo é a única opção, devem ser tratados com HYQVIA somente sob supervisão médica rigorosa.

Raramente, a imunoglobulina humana normal poderá induzir uma queda 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 com 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 da prática clínica, a pré-medicação poderá prevenir 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 requer interrupção imediata da infusão e o tratamento clínico padrão deverá ser administrado, se necessário.

Imunogenicidade da hialuronidase humana recombinante

O desenvolvimento de anticorpos não neutralizantes e 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 espermatozoides dos adultos do sexo masculino. É desconhecido se esses anticorpos podem ter algum significado clínico em humanos (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

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 estar suficientemente hidratados antes do uso de imunoglobulinas. Deve-se ter cuidado com pacientes com fatores de risco pré-existent 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 devem ser orientados a entrar em contato com seu médico imediatamente após o início dos sintomas.

Anemia hemolítica

Produtos com imunoglobulina contêm anticorpos para 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 (DAT, 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)

A síndrome de meningite asséptica teve ocorrência relatada em associação ao tratamento com imunoglobulina intravenosa e subcutânea. Os sintomas geralmente começam dentro de algumas horas até 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 da SMA em alguns 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. A 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.

Conteúdo de sódio

O componente IG a 10% é praticamente livre de sódio.

A hialuronidase humana recombinante contém a seguinte quantidade (mg) de sódio por frasco:

1,25 mL – 5,0 mg

2,5 mL – 10,1 mg

5 mL – 20,2 mg

10 mL – 40,3 mg

15 mL – 60,5 mg

Isso é equivalente a 0,25 a 3% da ingestão máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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 falsos positivos 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 antiglobulina 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 após a infusão do produto.

Agentes transmissíveis

A imunoglobulina humana normal e a 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 medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, a triagem de doações individuais e *pools* de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas eficazes de fabricação para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos 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.

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.

Nove mulheres já tratadas com HYQVIA foram inscritas em um Registro de Gravidez pós-aprovação multicêntrico, prospectivo e não controlado (Estudo 161301). Das 8 gestações com desfechos conhecidos, houve 8 nascidos vivos com índices APGAR normais. Não houve complicações específicas durante o parto ou nascimento. Não foram relatados eventos adversos relacionados ao HYQVIA. Quatro mães foram testadas para anticorpos anti-rHuPH20 de ligação ou neutralização e nenhum anticorpo foi detectado.

Imunoglobulinas demonstraram atravessar a placenta crescentemente durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos prejudiciais durante a gestação ou ao feto e ao neonato.

Foram realizados estudos de toxicologia do desenvolvimento e reprodutivo com hialuronidase humana recombinante em camundongos e coelhos. Nenhum efeito adverso na gestação e no 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

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para a proteção de neonatos contra patógenos que apresentem porta de entrada pela mucosa. Um bebê no registo de gravidez (Estudo 161301) foi amamentado. Todos os eventos adversos foram notificados como não relacionados com o tratamento anterior ou atual com HYQVIA.

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 prejudiciais de IG a 10% na fertilidade.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos de hialuronidase humana recombinante em relação ao potencial reprodutivo nas doses utilizadas para facilitar a administração de IG a 10% (veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Dirigir e operar máquinas

A capacidade de conduzir e operar máquinas pode ser prejudicada por algumas reações adversas associadas à HYQVIA como, por exemplo, tonturas (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes que apresentem 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 o status de anticorpos verificados.

População pediátrica

As interações medicamentosas listadas se aplicam a adultos e crianças.

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

Posologia

O tratamento deverá ser iniciado e monitorado, inicialmente, sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças do sistema imunológico.

O medicamento deve ser administrado por via subcutânea.

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.

Na terapia de reposição, a dose de HYQVIA poderá ser individualizada para cada paciente dependendo da farmacocinética e resposta clínica. A dose baseada no peso corpóreo pode requerer ajustes no sobrepeso ou no baixo do peso.

O regime de dosagem descrito a seguir é fornecido como diretriz:

Terapia de Reposição

Terapia de reposição em síndromes de imunodeficiência primária (IDP)

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).

No início da terapia, recomenda-se que os intervalos de tratamento entre as primeiras infusões sejam gradualmente aumentados, de uma dose por semana para até uma dose a cada 3 ou 4 semanas. A dose mensal cumulativa 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 que estão mudando diretamente da administração intravenosa de imunoglobulina ou que tenham recebido dose intravenosa de imunoglobulina anterior que possa ser consultada, o medicamento deverá ser administrado na mesma dose e mesma frequência do tratamento anterior com imunoglobulina intravenosa. Caso o paciente tenha 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, podendo ser ajustada para intervalos de 3 ou 4 semanas. A primeira infusão de HYQVIA deverá ser administrada uma semana após o último tratamento com a imunoglobulina anterior.

Terapia de reposição em Imunodeficiências secundárias (IDS)

A dose recomendada é de 0,2-0,4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infecção. A dose deve ser ajustada conforme necessário para alcançar a proteção ideal contra infecções. Um aumento de dose pode ser necessário em pacientes com infecção persistente; uma redução pode ser considerada quando o paciente permanecer livre de infecções.

Terapia Imunomoduladora

Terapia imunomoduladora em polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).

Antes de iniciar a terapia com HYQVIA, a dose equivalente semanal deve ser calculada dividindo a dose planejada pelo intervalo de dose planejado em semanas. O intervalo de dose típico para HYQVIA é de 3 a 4 semanas. A dose subcutânea recomendada é de 0,3 a 2,4 g/kg de peso corporal por mês, administrada em 1 ou 2 sessões durante 1 ou 2 dias.

A resposta clínica do paciente deve ser a principal consideração no ajuste da dose. A dose pode precisar ser adaptada para atingir a resposta clínica desejada. Em caso de piora clínica, a dose pode ser aumentada até o máximo recomendado de 2,4 g / kg mensalmente. Se o paciente estiver clinicamente estável, podem ser necessárias reduções periódicas da dose para observar se o paciente ainda precisa de terapia com IG.

Recomenda-se um cronograma de titulação que permita o aumento gradual da dose ao longo do tempo (*ramp-up*) para garantir a tolerabilidade do paciente até que a dose completa seja atingida. Durante o cronograma de titulação, a dose calculada de HYQVIA e os intervalos de dose recomendados devem ser seguidos para a primeira e para a segunda infusão. A critério do médico, em pacientes que toleram bem as duas primeiras infusões, as infusões subsequentes podem ser administradas aumentando gradualmente as doses e os intervalos de dose, considerando o volume e o tempo total de infusão. Um cronograma de titulação acelerada pode ser considerado se o paciente tolerar os volumes de infusão subcutânea e as duas primeiras infusões. Doses menores ou iguais a 0,4 g / kg podem ser administradas sem um cronograma de titulação, desde que a tolerância do paciente seja aceitável.

Os pacientes devem estar em doses estáveis* de IGIV. Antes de iniciar a terapia com o medicamento, a dose equivalente semanal deve ser calculada dividindo a última dose de IGIV pelo intervalo de dose de IGIV em semanas. A dose inicial e a frequência de dosagem são as mesmas do tratamento anterior com IGIV. O intervalo de dose típico para HYQVIA é de 4 semanas. Para pacientes com dosagem de IGIV menos frequente (superior a 4 semanas), o intervalo de dose pode ser convertido para 4 semanas, mantendo a mesma dose mensal equivalente de IgG.

Conforme mostrado na tabela abaixo, a dose calculada de uma semana (1ª infusão) deve ser administrada duas semanas após a última infusão de IGIV. Uma semana após a primeira dose, deve ser administrada a próxima dose equivalente semanal (2ª infusão). Um cronograma de titulação pode levar até 9 semanas (Tabela 1), dependendo do intervalo de dose e tolerabilidade.

**(Variações no intervalo de dosagem de até ±7 dias ou quantidade de dose equivalente mensal de até ±20% entre as infusões de IgG do indivíduo são consideradas uma dose estável.)*

Tabela 2. Cronograma recomendado de titulação de dose de infusão de imunoglobulina intravenosa para HYQVIA

Semana*	Número de infusão	Intervalo entre doses	Exemplo para 100 g a cada 4 semanas
1	<i>Sem infusão</i>		
2	1ª infusão	Dose de 1 semana	25 g
3	2ª infusão	Dose de 1 semana	25 g
4	3ª infusão	Dose de 2 semanas	50 g
5	<i>Sem infusão</i>		
6	4ª infusão	Dose de 3 semanas	75 g
7	<i>Sem infusão</i>		
8	<i>Sem infusão</i>		
9	5ª infusão	Dose de 4 semanas	100 g (Dose completa atingida)

** A 1ª infusão começa duas semanas após a última dose de IGIV.*

Em um determinado dia de infusão, o volume máximo de infusão não deve exceder 1200 mL para pacientes com peso ≥ 40 kg ou 600 mL para < 40 kg. Caso o limite máximo de dose diária seja excedido ou o paciente não tolere o volume de infusão, a dose pode ser administrada durante vários dias, em doses divididas, com 48 a 72 horas entre as doses para permitir a absorção do fluido de infusão no(s) local(is) de

infusão. A dose pode ser administrada em até 3 locais de infusão, com um volume máximo de 600 ml por local (ou conforme tolerado). Se estiver usando três locais, o volume máximo é de 400 mL por local.

População pediátrica

Terapia de reposição

O cronograma posológico para crianças e adolescentes (0 – 18 anos) é o mesmo do de adultos. A dose é baseada no peso corporal e ajustada de acordo com a resposta e condições clínicas. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas seções **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**.

Terapia imunomoduladora

O esquema posológico para crianças e adolescentes (0 a 18 anos) é o mesmo do de adultos. A dosagem é baseada na dose equivalente semanal calculada e ajustada conforme o resultado clínico. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas seções **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 frascos de HYQVIA quanto a 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 apropriada 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 completo 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:

Tabela 3. Tamanhos de frasco Hyqvía disponíveis para IG 10% e hialuronidase humana recombinante correspondente.

<i>Frasco de hialuronidase humana recombinante</i>	<i>Frasco de imunoglobulina humana normal (imunoglobulina a 10%)</i>	
mL	gramas	mL
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Exemplo: O paciente com prescrição de 110 gramas de HYQVIA: Isso exigirá 3 frascos de 30 g e um frasco de 20 g para a dose total de 110 g/1.100 mL do componente IG 10% de HYQVIA. O volume de hialuronidase humana recombinante será (3 x 15 mL + 1 x 10 mL) = 55 mL. Se a dose for superior a 120 gramas, ela pode ser administrada ao longo de vários dias em doses divididas, com intervalo de 48 a 72 horas entre as administrações para permitir a absorção do fluido no(s) local(is) de infusão.

Pode ocorrer vazamento no local de infusão durante ou após administração subcutânea de imunoglobulina, incluindo HYQVIA. Considere o uso de agulhas mais longas (12 mm ou 14 mm) e/ou mais de um local de infusão. Qualquer alteração do tamanho da agulha deve 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 este tipo de tratamento. O paciente ou seu cuidador deve 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 caso elas ocorram.

HYQVIA pode ser administrado em uma dose terapêutica completa em até três locais de infusão, com intervalo de até quatro semanas. Ajuste a frequência e o número de locais de infusão levando em consideração o volume, o tempo total de infusão 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 de infusão. O componente hialuronidase humana recombinante pode ser administrado manualmente (em bolus) ou por meio de uma bomba de infusão. Uma agulha de 24 gauge pode ser necessária para permitir uma infusão de 300 mL/hora/local de infusão. Porém, agulhas de menor calibre podem ser usadas se velocidades menores de infusão forem aceitáveis. Para o frasco de hialuronidase humana recombinante de 1,25 mL, use uma agulha de calibre 18 a 22 gauge para retirar o conteúdo do frasco a fim de evitar perfuração ou fragmentação da rolha; para todos os outros frascos, pode-se usar uma agulha ou dispositivo sem agulha para a retirada do conteúdo.

Os locais sugeridos para infusão do medicamento são o abdômen médio e superior e as coxas. Caso dois locais sejam utilizados, eles devem estar em lados opostos do corpo. Se estiver usando três locais de infusão, os locais devem estar separados por pelo menos 10 cm. 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. Evite administrar a menos de 5 cm de distância do umbigo.

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 iniciar 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 conforme tolerado. Inicie a infusão da dose total, por local, de IG 10% através da mesma agulha subcutânea, dentro de 10 minutos após a infusão da hialuronidase humana recombinante.

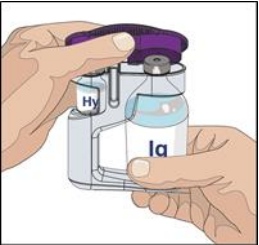
As seguintes velocidades de infusão do IG 10% são recomendadas por local de infusão:

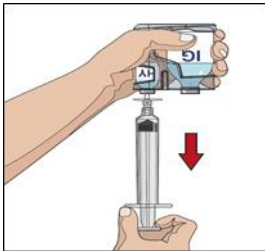
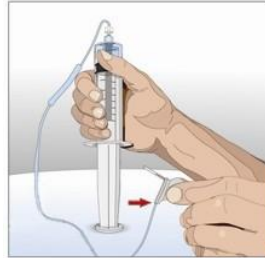
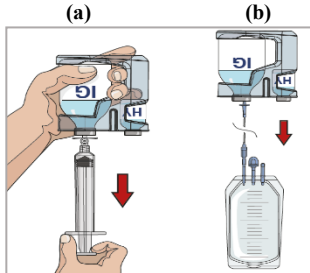
Tabela 4. Velocidades de infusão do IG 10% recomendadas por local de infusão.

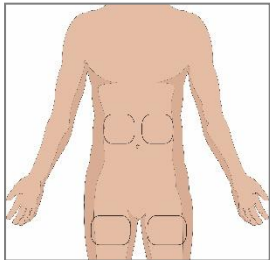
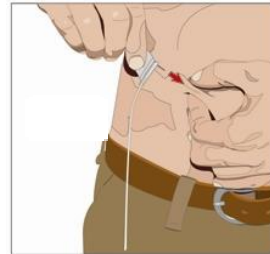
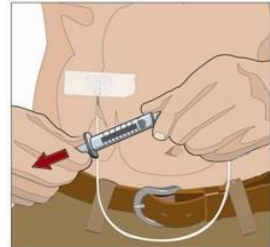
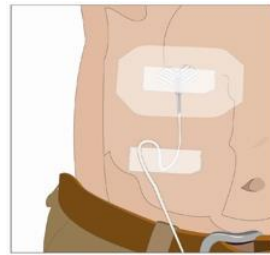
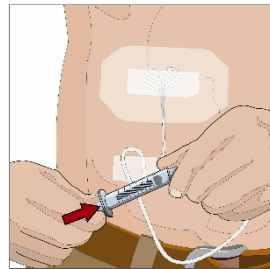
	Pacientes < 40 kg		Pacientes ≥ 40 kg	
Intervalo/Minutos	Primeiras duas infusões (mL/hora/local de infusão)	2 a 3 Infusões subsequentes (mL/hora/local de infusão)	Primeiras duas infusões (mL/hora/local de infusão)	2 a 3 Infusões subsequentes (mL/hora/local de infusão)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos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

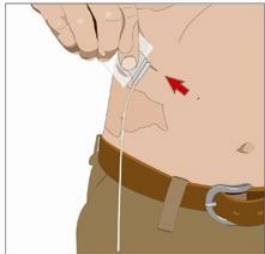
Se o paciente tolerar as infusões iniciais com a dose total por local e na velocidade máxima, um aumento da velocidade nas infusões sucessivas pode ser considerado a critério do médico e do paciente.

As instruções de uso detalhadas estão descritas a seguir.

1. Retirar HYQVIA da embalagem. - Deixar que os frascos atinjam a temperatura ambiente. Isto pode levar até 60 minutos. Não utilizar aparelhos de aquecimento, incluindo micro-ondas. Não aquecer ou agitar HYQVIA. - Verificar cada frasco de HYQVIA antes do uso: Data de validade: Não utilizar após a data de validade. Cor: - Hialuronidase humana recombinante deve ser límpida e incolor. - Imunoglobulina humana normal a 10% deve ser límpida e incolor ou amarela pálida. - Se alguma das soluções estiver turva ou apresentar partículas, não utilize. Tampa: A tampa protetora roxa está na unidade do frasco duplo. Não utilizar o produto se este não possuir a tampa.	
2. Reunir todos os materiais. Reunir todos os itens para a infusão. Os itens incluem: unidade(s) de frasco duplo de HYQVIA, materiais para infusão (conjunto de agulha subcutânea, recipiente com solução (bolsa ou seringa), curativo e fitas adesivas transparentes estéreis, tubos da bomba de infusão, dispositivos de transferência, seringas, gaze e fita adesiva), recipiente para descarte de materiais perfurocortantes, bomba de infusão eletromecânica de velocidade variável e livro de registro de tratamento e outros materiais, conforme necessário.	
3. Preparar uma área de trabalho limpa.	
4. Lavar as mãos. Lavar bem as mãos. Posicionar e abrir todos os materiais.	
5. Abrir a(s) unidade(s) de frasco duplo de HYQVIA. - Remova a(s) tampa(s) protetora(s) roxa(s) e certifique-se de que as tampas azuis dos frascos foram removidas. Caso contrário, remova-as manualmente para expor as rolhas dos frascos - Preparar para transferir o componente hialuronidase humana recombinante de HYQVIA, limpando a rolha de cada frasco com um lenço umedecido com álcool, se indicado, e deixar secar ao ar por, no mínimo, 30 segundos.	

6. Preparar o frasco de hialuronidase humana recombinante (HY). - Retirar a seringa estéril menor da embalagem e anexar a um aplicador sem ventilação ou agulha (dispositivo). - Puxar o êmbolo para preencher a seringa menor com ar igual ao volume do frasco 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 rolha do frasco e empurrar o ar para dentro do frasco. - Virar o frasco de cabeça para baixo, com a agulha/dispositivo de transferência sem ventilação permanecendo no frasco. A ponta da seringa estará apontada 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 a dose. - Se possível, combinar toda a hialuronidase humana recombinante necessária para toda a dose de IgG na mesma seringa. - Retirar quaisquer bolhas de ar apontando a extremidade da seringa para cima e batendo suavemente na seringa com o dedo. Empurrar de modo lento e cauteloso o êmbolo para retirar qualquer ar restante.	
7. Preparar o conjunto de agulha com hialuronidase humana recombinante (HY). SE usar o método manual para infusão (HY): - Conecte a seringa preenchida com hialuronidase humana recombinante ao conjunto de agulhas. - Empurre o êmbolo da seringa menor para remover o ar e encha a agulha até as “asas” da agulha com a hialuronidase humana recombinante. <i>Nota:</i> Pode ser necessário o uso de um conector “Y” (para mais de um local) ou outra configuração de conjunto de agulhas. SE usar o método da bomba para infusão (HY): - Conecte a seringa preenchida com hialuronidase humana recombinante (HY) ao tubo da bomba de infusão e depois ao conjunto de agulhas - Empurre o êmbolo da seringa (de volume maior, se necessário) para remover o ar e encher o tubo da bomba e a agulha até as “asas” da agulha com a hialuronidase humana recombinante.	
8. Preparar o frasco de imunoglobulina humana normal a 10%. - Preparar para transferir o componente imunoglobulina a 10% de HYQVIA, limpando a rolha de cada frasco com um lenço umedecido com álcool separado, e deixar secar ao ar por, no mínimo, 30 segundos. - Imunoglobulina humana normal a 10% de HYQVIA poderá ser infundida: - Reunindo o conteúdo dos frascos em uma seringa maior (a) ou em uma bolsa de infusão (b) conforme preferência, dependendo da bomba de infusão a ser utilizada. - Diretamente do frasco de IG. 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 reserve, até que hialuronidase humana recombinante tenha sido totalmente administrada. - Caso seja necessário mais de um frasco para uma dose completa, conectar os frascos subsequentes após a administração completa do primeiro frasco.	
9. Preparar a bomba de infusão. Seguir as instruções do fabricante para preparação da bomba de infusão.	

10. Preparar o local de infusão. - Escolher um local de infusão na parte intermediária ou superior do abdômen ou coxa. Vide imagem para a localização do local de infusão. - Para doses superiores a 600 mL, infundir em 2 locais, em regiões opostas do corpo. - Se estiver usando três locais, os locais devem estar separados por pelo menos 10 cm. - 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 um lenço umedecido com álcool. Deixar secar por, no mínimo, 30 segundos.	 
11. Inserir a agulha. - 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 deverão ficar encostadas na pele. - Fixar a agulha com fita adesiva estéril. - Repetir esta etapa caso tenha um segundo ou terceiro local de infusão.	
12. Verificar o posicionamento adequado da agulha antes do início da infusão.	
13. Fixar a agulha na pele. - Fixar a(s) agulha(s) no local, colocando um curativo transparente estéril sobre a agulha. - Verificar ocasionalmente o(s) local(is) de infusão durante toda a infusão para detectar possível deslocamento ou vazamento.	
14. Administrar primeiro a infusão de hialuronidase humana recombinante. Divida o conteúdo igualmente entre todos os locais, se mais de um local for usado. SE usar o método manual para infusão (HY): - Empurre lentamente o êmbolo da seringa menor com a hialuronidase humana recombinante a uma velocidade inicial de infusão de aproximadamente 1 a 2 mL/minuto por local e aumente conforme tolerado. SE usar o método da bomba de infusão (HY): - Se estiver usando uma bomba de infusão, prepare a bomba para infundir a hialuronidase humana recombinante a uma velocidade inicial de infusão de 60 a 120 mL/hora por local e aumente conforme tolerado.	

15. Administrar imunoglobulina humana normal a 10%. Após infusão de todo o conteúdo da seringa menor (hialuronidase humana recombinante), retirar a seringa do conjunto de agulha/bomba de infusão. Conecte o tubo da bomba ao frasco de IG ou a seringa maior que contém imunoglobulina humana normal a 10% ao conjunto da agulha. Administrar imunoglobulina humana normal a 10% com uma bomba nas velocidades prescritas.	
16. Lavar o tubo da bomba quando a infusão estiver concluída. Se o profissional de saúde achar necessário, anexar uma bolsa de solução fisiológica/seringa de lavagem ao tubo da bomba/conjunto de agulha para empurrar a imunoglobulina humana normal a 10% até as “asas” da agulha..	
17. Retirar o conjunto da agulha. - Retirar o conjunto da agulha tirando o curativo 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 curativo. - Descartar a(s) agulha(s) no recipiente para materiais perfurocortantes. - Descartar o recipiente para materiais perfurocortantes utilizando as instruções fornecidas no recipiente.	
18. Registrar a infusão. - Retirar o rótulo destacável do frasco de HYQVIA, que possui o número do lote e data de validade do produto, e colar no 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

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 de imunodeficiência primária 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.

Um total de 16 dos 132 pacientes que receberam rHuPH20 desenvolveram anticorpos de ligação anti-rHuPH20 pelo menos uma vez em estudos de PDIC que incluíram 289 pacientes-ano de acompanhamento. Dois indivíduos desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-rHuPH20. Nenhum problema de eficácia ou segurança foi identificado com a positividade de anticorpos de ligação ou neutralização.

Lista tabulada de reações adversas

A segurança de HYQVIA foi avaliada em 228 pacientes que receberam um total de 7 287 infusões em 6 estudos clínicos. Incluiu 4 estudos clínicos (160602, 160603, 160902 e 161101) em 124 pacientes com IDP, que receberam 3.202 infusões, e 2 estudos clínicos (161403 Epoch 1 e 161505) em 104 pacientes com PDIC, que receberam 4.085 infusões de HYQVIA.

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).

Dentro de cada grupo de frequência, os eventos adversos são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Frequência de reações adversas por infusão notificadas em pacientes tratados com HYQVIA em estudos clínicos (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Época 1 e 161505) e pós-comercialização, taxa de notificação por paciente ou por infusão.

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência por paciente N=228	Frequência por infusão N=7.287
Infecções e infestações	Meningite asséptica*	Desconhecido	Desconhecido
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade*	Desconhecido	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito Comum	Comum
	Tontura	Comum	Incomum
	Enxaqueca	Comum	Incomum
	Parestesia	Comum	Incomum
	Queimação	Comum	Incomum
	Tremor	Comum	Raro
	Acidente vascular cerebral e acidente vascular cerebral isquêmico	Incomum	Raro
Distúrbios cardíacos	Taquicardia sinusal e taquicardia	Comum	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipertensão e aumento da pressão arterial	Muito Comum	Incomum
	Hipotensão	Comum	Raro
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia	Comum	Raro
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Muito Comum	Comum
	Dor abdominal, Dor abdominal inferior, Dor abdominal superior e Sensibilidade abdominal	Muito Comum	Incomum
	Diarreia	Muito Comum	Incomum
	Vômito	Muito Comum	Incomum
	Distensão abdominal	Comum	Incomum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eritema	Comum	Incomum
	Prurido	Comum	Incomum
	Erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular e erupção cutânea papular	Comum	Incomum
	Urticária	Comum	Incomum
	Hiperidrose	Comum	Raro
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Comum	Incomum
	Artralgia	Muito Comum	Incomum
	Desconforto nos membros e dor nas extremidades	Comum	Incomum
	Dor nas costas	Comum	Incomum
	Rigidez articular	Incomum	Incomum
	Dor torácica musculoesquelética	Comum	Incomum

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência por paciente N=228	Frequência por infusão N=7.287
	Dor na virilha	Comum	Raro
Distúrbios renais e urinários	Hemosiderinúria	Comum	Raro
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações locais (Total)	Muito Comum	Muito Comum
	- Desconforto no local da infusão, dor no local da infusão, dor no local da injeção, dor no local da punção e sensibilidade	Muito Comum	Comum
	- Eritema no local da infusão e eritema no local da injeção	Muito Comum	Comum
	- Edema no local da infusão, edema no local da injeção, inchaço no local da infusão, inchaço no local da injeção e inchaço (local)	Muito Comum	Comum
	- Prurido no local da infusão, prurido no local da injeção, prurido no local da punção e prurido vulvovaginal	Muito Comum	Comum
	- Reação relacionada à infusão	Comum	Incomum
	- Equimose no local da infusão, equimose no local da injeção, hematoma no local da infusão, hematoma no local da injeção, hemorragia no local da infusão e equimose no local da punção do vaso	Comum	Incomum
	- Reação no local da infusão, reação no local da injeção e reação no local da punção	Comum	Incomum
	- Massa no local da infusão, massa no local da injeção e nódulo no local da infusão	Comum	Incomum
	- Descoloração do local da infusão	Comum	Incomum
	- Erupção cutânea no local da infusão e erupção cutânea no local da injeção	Comum	Incomum
	- Endurecimento do local da infusão e endurecimento do local da injeção	Comum	Incomum
	- Calor no local da infusão	Comum	Raro
	- Parestesia no local da infusão e parestesia no local da injeção	Comum	Raro
	- Inflamação no local da infusão	Comum	Raro
	- Vazamento no local da infusão*	Desconhecido	Desconhecido
	Sensação de calor e pirexia	Muito Comum	Comum
	Doença semelhante à gripe*	Desconhecido	Desconhecido
	Astenia, fadiga, letargia e mal-estar	Muito Comum	Comum
	Calafrio	Comum	Incomum
	Edema, edema periférico e inchaço (sistêmico)	Comum	Incomum
	Edema localizado, inchaço periférico e edema cutâneo	Comum	Incomum

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência por paciente N=228	Frequência por infusão N=7.287
	Edema gravitacional, edema genital, inchaço escrotal e inchaço vulvovaginal	Comum	Incomum
Investigações	Teste direto de Coombs positivo e teste de Coombs positivo	Comum	Raro

* Reações adversas pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações locais mais comuns observadas durante os estudos clínicos pivotais incluem dor no local de infusão, eritema no local de infusão e edema no local de infusão. A maioria das reações locais foi de gravidade leve e autolimitada. Nos estudos de IDP, dois casos de reações adversas locais foram graves (dor no local de infusão e edema no local de infusão) e nos estudos de PDIC, quatro casos foram graves (extravasamento no local de infusão, inflamação no local de infusão, prurido no local de infusão e reação no local de infusão). Nos estudos de IDP, houve dois casos de edema genital transitório, um considerado grave, resultante da difusão do medicamento a partir do local de infusão no abdômen. Nos estudos de PDIC, houve um caso leve de edema genital (inchaço do pênis). Não foram observadas alterações cutâneas que não tivessem sido resolvidas durante o estudo clínico.

População pediátrica

IDP (imunodeficiência primária)

No estudo pivotal 160603 havia 2 dos 24 doentes pediátricos com níveis totais de anticorpos anti-rHuPH20 iguais ou superiores a 1:160. Nenhum tinha anticorpos neutralizantes.

Um estudo multicêntrico prospectivo de Fase 4 na Europa avaliou 42 pacientes pediátricos (idade de 2 a <18 anos) que receberam terapia prévia com imunoglobulina (Estudo 161504). Não foram identificadas novas preocupações de segurança. Nenhum indivíduo foi positivo (título ≥ 160) para anticorpos de ligação anti-rHuPH20. HYQVIA foi considerado seguro e tolerável entre indivíduos pediátricos (2 a <18 anos) com IDP.

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

Os resultados de estudos clínicos indicam perfis de segurança semelhantes em adultos e na população pediátrica, incluindo a natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas.

PDIC (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica)

A segurança e a eficácia de HYQVIA não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (0 a 18 anos) com PDIC.

Pacientes Idosos

Imunodeficiência Primária

Os estudos de segurança pós-autorização (161302 UE, EUA 161406) incluíram 15 e 77 idosos, respectivamente. No geral, não foram observadas diferenças significativas de segurança entre indivíduos com IDP acima de 65 anos e aqueles entre 18 e 65 anos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As consequências de uma superdosagem de HYQVIA são desconhecidas.

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

Fabricado por:

Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

Lessines, Bélgica

SAC 0800-7710345

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/08/2025.

HYQ_0225_0825_VPS