



Immunoglobulina Umana Normale (10%)  
Ialuronidasi Umana Ricombinante

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HyQvia 100 mg/ml soluzione per infusione per uso sottocutaneo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HyQvia è un'unità a doppio flaconcino costituita da un flaconcino di immunoglobulina umana normale (immunoglobulina 10% o IG 10%) e un flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20).

Immunoglobulina umana normale (SCIG)

Un ml contiene:

Immunoglobulina umana normale 100 mg (IgG pura almeno al 98%)

Un flaconcino da 25 ml contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 50 ml contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 100 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 200 ml contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 300 ml contiene: 30 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG<sub>1</sub> ≥ 56,9%

IgG<sub>2</sub> ≥ 26,6%

IgG<sub>3</sub> ≥ 3,4%

IgG<sub>4</sub> ≥ 1,7%

Il contenuto massimo di IgA è di 140 microgrammi/ml.

Prodotta dal plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti

- Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

La ialuronidasi umana ricombinante è una glicoproteina purificata di 447 aminoacidi, prodotta nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante.

- Sodio (come cloruro e fosfato)

Il contenuto totale di sodio della ialuronidasi umana ricombinante è pari a 4,03 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (infusione).

IG 10% è una soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro.

La ialuronidasi umana ricombinante è una soluzione limpida e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni di età) per il trattamento di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati.

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).

- Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

Terapia sostitutiva

Il medicinale deve essere somministrato per via sottocutanea.

Nella terapia sostitutiva può essere necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in funzione della risposta farmacocinetica e clinica. I seguenti schemi posologici vengono indicati come linea guida.

*Pazienti mai trattati in precedenza con terapia a base di immunoglobuline*

La dose necessaria per conseguire un livello minimo di 6 g/l è dell'ordine di 0,4-0,8 g/kg di peso corporeo al mese. L'intervallo di somministrazione per il mantenimento di livelli allo stato stazionario varia da 2 a 4 settimane.

I livelli minimi devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio e mirare a livelli minimi più elevati (> 6 g/l). All'inizio della terapia si raccomanda di prolungare gradualmente gli intervalli di trattamento per le prime infusioni, da una dose ogni settimana fino a una dose ogni 3 o 4 settimane. La dose mensile cumulativa di IG 10% deve essere suddivisa in dosi da somministrare ogni settimana, ogni 2 settimane e così via, secondo gli intervalli di trattamento pianificati con HyQvia.

*Pazienti trattati in precedenza con immunoglobuline somministrate per via endovenosa*

Per i pazienti che passano direttamente da una somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o a cui è stata somministrata in precedenza una dose endovenosa di immunoglobuline documentata, il medicinale deve essere somministrato alla stessa dose e alla stessa frequenza del trattamento endovenoso precedente a base di immunoglobuline. Se i pazienti erano sottoposti in precedenza a uno schema posologico ogni 3 settimane, l'aumento dell'intervallo a 4 settimane può essere realizzato somministrando gli stessi equivalenti settimanali.

*Pazienti trattati in precedenza con immunoglobuline somministrate per via sottocutanea*

Per i pazienti trattati attualmente con immunoglobuline per via sottocutanea, la dose iniziale di HyQvia deve essere la stessa del trattamento sottocutaneo, ma può essere corretta per un intervallo di somministrazione di 3 o 4 settimane. La prima infusione di HyQvia deve essere somministrata una settimana dopo l'ultimo trattamento con le immunoglobuline precedenti.

#### Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 ore) non differisce da quella degli adulti, in quanto per ogni indicazione la dose è basata sul peso corporeo e viene aggiustata in funzione dell'esito clinico della condizione sopracitata. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

#### Modo di somministrazione

- Il medicinale è solo per uso sottocutaneo, non somministrare per via endovenosa.
- Prima della somministrazione ispezionare visivamente entrambi i componenti di HyQvia alla ricerca di alterazione del colore e materiale particolato.
- Prima dell'uso consentire al prodotto refrigerato di raggiungere la temperatura ambiente. Non utilizzare dispositivi riscaldanti, inclusi quelli a microonde.
- Non agitare.
- Questo medicinale consta di due flaconcini. Non miscelare i componenti del medicinale. Ciascun flaconcino di IG 10% è fornito con la corrispondente e appropriata quantità di ialuronidasi umana ricombinante, come indicato nella tabella seguente. Deve essere somministrato l'intero contenuto del flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante indipendentemente dal fatto che sia somministrato o meno l'intero contenuto del flaconcino di IG 10%. I due componenti del medicinale devono essere somministrati in sequenza attraverso lo stesso ago, partendo dalla ialuronidasi umana ricombinante seguita dall'IG 10%, come descritto di seguito.

Schema di somministrazione di HyQvia		
Ialuronidasi umana ricombinante	Immunoglobulina umana normale 10%	
Volume (ml)	Proteine (grammi)	Volume (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Può verificarsi una perdita in sede di infusione durante o dopo la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline, incluso HyQvia. Prendere in considerazione l'uso di aghi più lunghi e/o di più sedi di infusione. Qualsiasi cambiamento di dimensione dell'ago deve essere supervisionato dal medico curante.

In caso di infusione sottocutanea di HyQvia a domicilio, la terapia deve essere iniziata e monitorata da un medico che sappia addestrare i pazienti all'autosomministrazione. Al paziente dovranno essere insegnati le tecniche di infusione, l'uso di una pompa di infusione o di una siringa temporizzata, il mantenimento di un diario del trattamento, il riconoscimento delle possibili reazioni avverse e le misure da intraprendere nel caso in cui queste si verifichino.

HyQvia può essere utilizzato per somministrare una dose terapeutica intera in una o due sedi con una frequenza fino a ogni quattro settimane. Regolare la frequenza e il numero delle sedi di infusione tenendo conto del volume, del tempo complessivo di infusione e della tollerabilità in modo che il paziente riceva la stessa dose equivalente settimanale. Se un paziente salta una dose, somministrare la dose saltata appena possibile, quindi riprendere i trattamenti programmati come appropriato.

Il componente IG 10% deve essere infuso utilizzando una pompa. La rHuPH20 può essere somministrata manualmente o infusa con una pompa. Potrebbe essere necessario un ago di calibro 24 per permettere l'infusione ai pazienti a velocità di infusione di 300 ml/ora/sede di infusione. Tuttavia, se sono accettabili velocità inferiori, possono essere usati aghi di diametro più piccolo. Per il flaconcino della ialuronidasi umana ricombinante da 1,25 ml utilizzare un ago di calibro 18-22 per estrarre il contenuto del flaconcino, in modo da perforare agevolmente il tappo ed evitarne il carotaggio; per i flaconcini di tutte le altre dimensioni, per estrarre il contenuto si può utilizzare un dispositivo con o senza ago.

Le sedi suggerite per l'infusione del medicinale sono l'addome medio e superiore e le cosce. Se si utilizzano due sedi di infusione, queste dovranno essere su lati opposti del corpo. Evitare le sporgenze ossee, o le aree cicatriziali. Il medicinale non deve essere infuso in o intorno a un'area infettata o che presenti infiammazione acuta perché esiste il rischio potenziale di diffusione di un'infezione localizzata. Si raccomanda di somministrare la ialuronidasi umana ricombinante a una velocità costante e di non aumentare la velocità di somministrazione dell'IG 10% oltre i valori raccomandati, soprattutto quando i pazienti hanno appena iniziato la terapia con HyQvia.

Per prima viene infusa la dose completa di soluzione di ialuronidasi umana ricombinante a una velocità di 1-2 ml/minuto per sede d'infusione o come tollerato. Infondere la dose completa per sede di IG 10% attraverso lo stesso ago sottocutaneo entro 10 minuti dalla ialuronidasi umana ricombinante.

Si raccomandano le seguenti velocità di infusione per l'IG 10% per sede di infusione:

Intervallo/minuti	Soggetti < 40 kg		Soggetti ≥ 40 kg	
	Prime due infusioni (ml/ora/sede di infusione)	2-3 infusioni successive (ml/ora/sede di infusione)	Prime due infusioni (ml/ora/sede di infusione)	2-3 infusioni successive (ml/ora/sede di infusione)
10 minuti	5	10	10	10
10 minuti	10	20	30	30
10 minuti	20	40	60	120
10 minuti	40	80	120	240
Resto dell'infusione	80	160	240	300

Se il paziente tollera le infusioni iniziali alla dose completa per sede e alla massima velocità, a discrezione del medico e del paziente si può prendere in considerazione un incremento della velocità delle infusioni successive.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

HyQvia non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Ipersensibilità al principio attivo (IgG) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità alle immunoglobuline umane, in particolare in casi molto rari di deficit di IgA quando il paziente presenta anticorpi anti-IgA.

Ipersensibilità sistemica nota alla ialuronidasi o alla ialuronidasi umana ricombinante.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Se si somministra accidentalmente HyQvia all'interno di un vaso sanguigno i pazienti potrebbero manifestare uno shock.

È necessario rispettare la velocità di infusione raccomandata indicata al paragrafo 4.2. I pazienti devono essere monitorati attentamente per l'intera durata dell'infusione, soprattutto i pazienti all'inizio della terapia.

Determinate reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti trattati per la prima volta con immunoglobulina umana normale o, in casi rari, quando l'immunoglobulina umana normale viene cambiata o quando è trascorso un lungo intervallo di tempo dall'infusione precedente. Le potenziali complicazioni spesso possono essere evitate:

- Infondendo inizialmente il prodotto lentamente (vedere paragrafo 4.2).
- Assicurandosi che i pazienti siano sottoposti ad attento monitoraggio di qualsiasi sintomo per l'intera durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati prima con l'immunoglobulina umana normale, i pazienti che sono passati ad HyQvia da un prodotto alternativo a base di immunoglobulina o per i quali vi sia stato un lungo intervallo di tempo dalla infusione precedente devono essere monitorati durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per poter rilevare potenziali segni avversi.

Tutti gli altri pazienti devono essere posti in osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

- Quando il trattamento viene somministrato a domicilio, deve essere disponibile l'assistenza di un'altra persona responsabile che si occupi del trattamento delle reazioni avverse o possa richiedere aiuto nel caso in cui si verifichi una reazione avversa severa. I pazienti che si autosomministrano il trattamento a domicilio e/o i loro tutori devono essere altresì istruiti a riconoscere i primi segni di reazioni da ipersensibilità.

In caso di reazioni avverse si deve ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla severità della reazione avversa. In caso di shock interrompere immediatamente l'infusione e trattare il paziente per lo shock.

Nel corso degli studi clinici non si sono osservate alterazioni croniche della cute. Occorre ricordare ai pazienti di segnalare qualsiasi infiammazione cronica, formazione di noduli o infiammazione in sede di infusione che duri più di qualche giorno.

#### Ipersensibilità all'IG 10%

Le vere reazioni di ipersensibilità sono rare. Possono verificarsi in particolare in pazienti con anticorpi anti IgA che devono essere trattati con particolare cautela. I pazienti con anticorpi anti-IgA, nei quali il trattamento con prodotti a base di IgG sottocutanei rimane l'unica opzione, devono essere trattati con HyQvia solo sotto stretta supervisione del medico.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può causare una diminuzione della pressione arteriosa con reazione anafilattica, anche in pazienti che avevano tollerato un trattamento precedente contenente immunoglobulina umana normale.

- Se il paziente è ad alto rischio di reazioni allergiche, il prodotto deve essere somministrato solo quando siano disponibili cure di supporto per le reazioni potenzialmente letali.
- I pazienti devono essere informati dei segni precoci di anafilassi/ipersensibilità (orticaria, prurito, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo e ipotensione).
- A seconda della severità della reazione associata e della pratica medica, il ricorso alla pre-medicazione potrebbe prevenire questo tipo di reazione.
- In caso di anafilassi accertata o di grave ipersensibilità all'immunoglobulina umana, questa informazione va riportata nelle cartelle cliniche del paziente.

#### Ipersensibilità alla ialuronidasi umana ricombinante

Qualsiasi sospetto di reazioni allergiche o anafilattoidi successive alla somministrazione di ialuronidasi umana ricombinante richiede l'immediata interruzione dell'infusione e la somministrazione, se necessaria, di un trattamento medico standard.

#### Immunogenicità della ialuronidasi umana ricombinante

In pazienti sottoposti alla somministrazione di HyQvia in studi clinici è stato segnalato lo sviluppo di anticorpi non neutralizzanti nei confronti della ialuronidasi umana ricombinante. Esiste la possibilità che tali anticorpi esprimano una reattività crociata con la PH20 endogena, di cui è nota l'espressione nel testicolo, nell'epididimo e negli spermatozoi dei maschi adulti. Non è noto se questi anticorpi possano avere una significatività clinica nell'uomo.

#### Tromboembolia

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi inclusi infarto miocardico, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare sono stati associati all'uso di immunoglobuline. I pazienti devono essere sufficientemente idratati prima dell'uso delle immunoglobuline. È necessario procedere con cautela nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per gli eventi tromboembolici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombotici acquisiti o ereditari, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti affetti da malattie che aumentano la viscosità del sangue). Effettuare un monitoraggio alla ricerca di segni e sintomi di trombosi e valutare la viscosità del sangue nei pazienti a rischio per iperviscosità. La trombosi può manifestarsi anche in assenza di fattori di rischio noti.

I pazienti devono essere informati riguardo ai primi sintomi degli eventi tromboembolici, compresi dispnea, dolore e tumefazione di un arto, deficit neurologico focale e dolore toracico, e devono essere avvisati di contattare il medico immediatamente dopo l'esordio dei sintomi.

#### Anemia emolitica

I prodotti a base di immunoglobuline contengono anticorpi contro i gruppi sanguigni (ad es. A, B, D) che possono agire da emolisine. Questi anticorpi si legano a epitopi degli eritrociti (che possono essere rilevati come positività del test dell'antiglobulina diretto [DAT, *direct antiglobulin test* (test di Coombs)]) e, raramente, possono causare emolisi. I pazienti trattati con immunoglobuline devono essere monitorati per individuare la comparsa di segni e sintomi di emolisi.

#### Insufficienza renale acuta

Sono state segnalate reazioni avverse renali severe in pazienti sottoposti a trattamento con immunoglobuline per via endovenosa, soprattutto con i prodotti contenenti saccarosio (HyQvia non contiene saccarosio).

#### Sindrome da meningite asettica (AMS)

È stata segnalata sindrome da meningite asettica in associazione con il trattamento a base di immunoglobuline per via endovenosa e sottocutanea; i sintomi iniziano in genere entro un periodo compreso tra qualche ora e 2 giorni dopo il trattamento a base di immunoglobuline. I pazienti devono

essere informati sui primi sintomi che comprendono cefalea severa, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito. L'interruzione del trattamento con immunoglobuline può causare la remissione dell'AMS entro qualche giorno, senza conseguenze. Gli studi sul liquor cerebrospinale sono spesso positivi, con pleocitosi fino a varie migliaia di cellule per mm<sup>3</sup>, prevalentemente di serie granulocitica, e livelli elevati di proteine fino a varie centinaia di mg/dl.

L'AMS può verificarsi con maggiore frequenza in associazione al trattamento a base di immunoglobuline per via endovenosa a dosi elevate (2 g/kg). Dati successivi all'immissione sul mercato non hanno evidenziato una chiara correlazione tra AMS e dosi elevate. Incidenze superiori di AMS sono state osservate nelle donne.

#### Informazioni importanti su alcuni degli ingredienti di HyQvia

Questo medicinale non contiene zuccheri.

Il componente IG 10% contiene tracce di sodio. La ialuronidasi umana ricombinante contiene 4,03 mg di sodio per ml, con una dose massima giornaliera di circa 120 mg. Se ne deve tenere conto nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

#### Interferenza con le analisi sierologiche

Dopo l'infusione di immunoglobuline, l'aumento temporaneo dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente potrebbe dare luogo a risultati falsi positivi nelle analisi sierologiche.

La trasmissione passiva di anticorpi anti antigeni di superficie degli eritrociti, (ad es. A, B, D), potrebbe interferire con alcune analisi sierologiche per gli anticorpi anti-eritrociti, per es. il test dell'antiglobulina diretto (DAT, test di Coombs diretto).

La somministrazione di prodotti a base di immunoglobuline può portare a risultati falsi positivi dei test dipendenti dal rilevamento di beta-D-glucani per la diagnosi di micosi. Ciò può perdurare nelle settimane successive all'infusione del prodotto.

#### Agenti trasmissibili

L'immunoglobulina umana normale e l'albumina sierica umana (stabilizzante della ialuronidasi umana ricombinante) sono prodotte dal plasma umano. Le misure standard di prevenzione delle infezioni conseguenti all'uso di medicinali prodotti da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per determinati marcatori di infezione e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus. Malgrado ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si applica anche a virus o altri patogeni sconosciuti ed emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per virus capsulati, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per i virus non capsulati dell'epatite A (HAV) e parvovirus B19.

L'evidenza clinica rassicura in merito all'assenza di trasmissione del virus dell'epatite A o del parvovirus B19 con le immunoglobuline; si presume inoltre che il contenuto anticorpale costituisca un contributo importante alla sicurezza virale.

Si raccomanda vivamente, ogni volta che un paziente viene trattato con HyQvia, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, allo scopo di conservare un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

#### Vaccini contenenti virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può compromettere per un periodo di almeno 6 settimane e fino a 3 mesi l'efficacia dei vaccini contenenti virus vivi attenuati, quali i vaccini contro il morbillo, la rosolia, la parotite e la varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale, deve trascorrere un intervallo di 3 mesi prima di una vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, questa compromissione potrebbe persistere anche fino a 1 anno, pertanto nei pazienti sottoposti a vaccinazione contro il morbillo deve essere controllato lo stato anticorpale.

#### Popolazione pediatrica

Le interazioni riportate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale per l'uso durante la gravidanza umana non è stata stabilita nel corso di studi clinici controllati, pertanto HyQvia deve essere somministrato solo con cautela alle donne in gravidanza o che allattano al seno. I prodotti a base di immunoglobuline hanno mostrato di attraversare la placenta, in modo maggiore durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non ci si debbano attendere effetti dannosi sull'andamento della gravidanza oppure sul feto e sul neonato.

Con la ialuronidasi umana ricombinante sono stati condotti studi dello sviluppo e di tossicità della riproduzione nel topo e nel coniglio. Agli anticorpi anti-rHuPH20 non erano associati effetti avversi sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale. Durante questi studi, gli anticorpi materni anti ialuronidasi umana ricombinante sono stati trasferiti alla prole nell'utero. Al momento non sono noti gli effetti degli anticorpi anti ialuronidasi umana ricombinante presente in HyQvia sull'embrione umano o sullo sviluppo fetale umano (vedere paragrafo 5.3).

Se una donna inizia una gravidanza, il medico curante deve incoraggiarla a partecipare al registro delle gravidanze.

#### Allattamento

Le immunoglobuline vengono escrete nel latte e potrebbero contribuire a proteggere il neonato dai patogeni il cui sito di ingresso è costituito dalle mucose.

#### Fertilità

Attualmente non sono disponibili dati sulla sicurezza clinica di HyQvia sulla fertilità.

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non ci si debbano attendere effetti dannosi di IG 10% sulla fertilità.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti della ialuronidasi umana ricombinante sul potenziale riproduttivo alle dosi utilizzate per facilitare la somministrazione di IG 10% (vedere paragrafo 5.3).

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcune reazioni avverse associate a HyQvia possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la risoluzione prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di HyQvia segnalate con maggiore frequenza sono state le reazioni locali. Le

reazioni avverse sistemiche segnalate con maggiore frequenza sono state cefalea, affaticamento e ipertensione, per la maggior parte di intensità da lieve a moderata.

#### Immunoglobulina umana normale

Possono verificarsi occasionalmente reazioni avverse quali brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e dolore dorso-lombare moderato. Raramente, le immunoglobuline umane normali possono causare una diminuzione improvvisa della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità alla somministrazione precedente. Reazioni locali in sede di infusione: possono verificarsi frequentemente tumefazione, indolenzimento, arrossamento, indurimento, calore localizzato, prurito, formazione di lividi ed eruzione cutanea. Con l'immunoglobulina umana normale sono stati osservati casi di meningite asettica transitoria, reazioni emolitiche transitorie, aumento del livello sierico di creatinina e/o insufficienza renale acuta, vedere paragrafo 4.4. Raramente, con la somministrazione endovenosa e sottocutanea di immunoglobuline sono state osservate reazioni tromboemboliche quali infarto miocardico, ictus, embolia polmonare e trombosi venosa profonda.

#### Ialuronidasi umana ricombinante

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante l'uso post-marketing della ialuronidasi umana ricombinante in formulazioni simili somministrate per via sottocutanea per la dispersione e l'assorbimento di liquidi o medicinali somministrati per via sottocutanea sono state lievi reazioni localizzate in sede di infusione, quali eritema e dolore. È stato segnalato edema più frequentemente in associazione con la somministrazione sottocutanea di grandi volumi di liquidi.

#### Anticorpi contro la ialuronidasi umana ricombinante

Un totale di 13 soggetti su 83 partecipanti allo studio clinico principale hanno sviluppato un anticorpo in grado di legarsi alla ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) almeno una volta durante lo studio. Questi anticorpi non erano in grado di neutralizzare la ialuronidasi umana ricombinante. Non è stato possibile dimostrare un'associazione temporale tra le reazioni avverse e la presenza di anticorpi anti-rHuPH20. Nei pazienti che hanno sviluppato gli anticorpi contro la ialuronidasi umana ricombinante non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza o della gravità delle reazioni avverse.

#### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di HyQvia è stata valutata in 4 studi clinici (160602, 160603, 160902 e 161101) in 124 pazienti diversi affetti da immunodeficienza primaria trattati con 3.202 infusioni. La tabella riportata di seguito segue la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello di termine preferito).

Le frequenze per infusione sono state valutate in base alla convenzione descritta di seguito: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza delle reazioni avverse con HyQvia				
Classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Patologie gastrointestinali		Vomito, nausea, dolore addominale (compresi dolorabilità e dolore addominale superiore e inferiore), diarrea	Distensione dell'addome	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni locali (totali) <sup>a</sup> : dolore in sede di infusione (compresi fastidio, dolorabilità, dolore inguinale)	Reazioni locali (totali): Eritema in sede di infusione, gonfiore in sede di infusione (compresi gonfiore ed edema locali), prurito in sede di infusione (compreso prurito vulvovaginale)  Piressia, condizioni asteniche (compresi astenia, affaticamento, letargia, malessere)	Reazioni locali (totali): Alterazione del colore in sede di infusione, livido in sede di infusione (compresi ematoma, emorragia), massa in sede di infusione (compreso nodulo), calore in sede di infusione, indurimento in sede di infusione, edema gravitazionale/gonfiore genitale <sup>b</sup> (compresi edema genitale, rigonfiamento dello scroto e tumefazione vulvovaginale)  Edema (compreso gonfiore periferico), brividi, iperidrosi	Sensazione di bruciore
Esami diagnostici			Test di Coombs diretto positivo	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, dolore toracico muscolo-scheletrico	Artralgia, dolore dorsale, dolore agli arti	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Emicrania, capogiro	Parestesia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eritema, eruzione cutanea (comprese eritematosa, papulare, maculo-papulare), prurito, orticaria	

Frequenza delle reazioni avverse con HyQvia				
Classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Patologie vascolari			Ipertensione, pressione arteriosa aumentata	
Patologie renali e urinarie				Emosiderinuria

<sup>a</sup> Le seguenti reazioni avverse non sono elencate, ma sono calcolate nella frequenza per le reazioni locali: sentire caldo, parestesia in sede di infusione.

<sup>b</sup> È stato osservato edema gravitazionale/gonfiore genitale successivamente alla somministrazione nei quadranti addominali inferiori.

Oltre alle reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici, nell'esperienza post-marketing sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (la frequenza di queste reazioni non è nota [la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili]):

Infezioni ed infestazioni: meningite asettica

Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: malattia simil influenzale, perdita in sede di infusione

Oltre alle reazioni avverse elencate sopra, per i prodotti contenenti immunoglobuline, somministrate per via sottocutanea, sono state segnalate le ulteriori reazioni avverse riportate di seguito:

Shock anafilattico, reazione anafilattica/anafilattoide, tremore, tachicardia, ipotensione, rossore, pallore, sensazione di freddo alle estremità, dispnea, parestesia orale, tumefazione del viso, dermatite allergica, rigidità muscoloscheletrica, orticaria in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, alanina aminotransferasi aumentata.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Le reazioni locali osservate durante lo svolgimento dello studio clinico principale comprendono lieve gonfiore in sede di infusione (presente nella maggior parte delle infusioni) a causa dei grandi volumi somministrati, ma in generale non sono state considerate reazioni avverse a meno che non avessero provocato fastidio. Solo due casi di reazioni avverse locali sono stati severi, dolore in sede di infusione e gonfiore in sede di infusione. Si sono verificati due casi di edema genitale transitorio, uno considerato severo, causati dalla diffusione del medicinale dalla sede di infusione all'addome. Durante lo studio clinico non sono state osservate alterazioni cutanee che non si siano risolte.

#### Popolazione pediatrica

I risultati degli studi clinici hanno indicato profili di sicurezza, comprese natura, frequenza, gravità e reversibilità delle reazioni avverse, simili nella popolazione adulta e pediatrica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze di un sovradosaggio non sono note.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (immunoglobuline umane normali): immunosieri e immunoglobuline: immunoglobuline, umane normali, codice ATC: J06BA

#### Meccanismo d'azione

Il componente IG 10% esercita l'effetto terapeutico di questo medicinale. La ialuronidasi umana ricombinante facilita la dispersione e l'assorbimento dell'IG 10%.

L'immunoglobulina normale umana contiene prevalentemente immunoglobulina G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi opsonizzanti e neutralizzanti contro gli agenti infettivi.

L'immunoglobulina normale umana contiene gli anticorpi anti-IgG presenti nella popolazione normale. Solitamente viene prodotta da plasma umano raggruppato da almeno 1.000 donazioni. La distribuzione delle sottoclassi di IgG è strettamente proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di immunoglobulina umana normale possono riportare livelli anormalmente bassi di IgG a valori nell'intervallo normale.

La ialuronidasi umana ricombinante è una forma ricombinante solubile della ialuronidasi umana, che aumenta la permeabilità del tessuto sottocutaneo depolimerizzando temporaneamente l'acido ialuronico. L'acido ialuronico è un polisaccaride presente nella matrice intercellulare del tessuto connettivo. Viene depolimerizzato dall'enzima ialuronidasi presente allo stato naturale. A differenza dei componenti strutturali stabili della matrice interstiziale, l'acido ialuronico è caratterizzato da un ricambio molto rapido con un'emivita di circa 0,5 giorni. La ialuronidasi umana ricombinante di HyQvia agisce a livello locale. Gli effetti della ialuronidasi sono reversibili e la permeabilità del tessuto sottocutaneo viene ripristinata entro 24-48 ore.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di HyQvia sono state valutate in uno studio di fase 3 (160603) condotto in 83 pazienti affetti da immunodeficienza primaria. I pazienti sono stati trattati con HyQvia a intervalli di 3 o 4 settimane per un totale di 12 mesi (dopo una breve titolazione). La dose di HyQvia era basata sul trattamento precedente con IG 10% per via endovenosa (da 320 a 1.000 mg/kg di peso corporeo/4 settimane) ed è stata adattata singolarmente, assicurando livelli adeguati di IgG per l'intera durata dello studio.

I risultati dello studio hanno mostrato un tasso annuo di infezioni batteriche acute, severe, confermate durante il trattamento con HyQvia pari a 0,025 (limite superiore dell'intervallo di confidenza a una coda al 99% di 0,046). Il tasso globale di infezioni era inferiore durante la somministrazione di HyQvia rispetto ai tre mesi di somministrazione di IG 10% per via endovenosa: la stima puntiforme del tasso annualizzato di tutte le infezioni era 2,97 (IC al 95%: da 2,51 a 3,47) per HyQvia e 4,51 (IC al 95%: da 3,50 a 5,69) per le infusioni endovenose di IG 10%. Quasi tutti i soggetti sono stati in grado di raggiungere lo stesso intervallo di dose di HyQvia che avevano per la somministrazione endovenosa. Settantotto (78) soggetti su 83 (94%) hanno raggiunto lo stesso intervallo di somministrazione ogni 3-4 settimane mentre uno è passato da 4 a 3 settimane, uno da 4

a 2 settimane e uno da 3 a 2 settimane (2 soggetti si sono ritirati durante il periodo di titolazione). Il numero mediano di sedi di infusione al mese per HyQvia era 1,09, che è leggermente inferiore rispetto al numero mediano di sedi di infusione endovenosa di IG 10% utilizzati durante lo studio (1,34) e notevolmente inferiore rispetto al numero mediano di sedi di infusione nello studio di somministrazione sottocutanea di IG 10% (21,43). Sessantasei (66) pazienti che hanno completato lo studio principale di fase 3 hanno partecipato a uno studio di estensione (160902) per la valutazione della sicurezza, della tollerabilità e dell'efficacia a lungo termine di HyQvia nell'immunodeficienza primaria. L'esposizione globale combinata di pazienti affetti da immunodeficienza primaria in entrambi gli studi è stata di 187,69 anni-paziente; l'esposizione più lunga per gli adulti è stata di 3,8 anni, mentre per i pazienti pediatrici è stata di 3,3 anni.

#### Popolazione pediatrica

HyQvia è stato valutato in 24 pazienti pediatrici, compresi 13 pazienti di età compresa tra 4 e < 12 anni e 11 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni, che sono stati trattati per un massimo di 3,3 anni con un'esperienza globale di sicurezza equivalente a 48,66 anni-paziente (come descritto nel paragrafo Efficacia e sicurezza clinica). Non sono state osservate differenze apprezzabili negli effetti farmacodinamici o nell'efficacia e nella sicurezza di HyQvia tra i pazienti pediatrici e gli adulti. Vedere paragrafi 4.2 e 4.8.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con HyQvia in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'immunodeficienza primaria come modello di terapia sostitutiva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione di HyQvia per via sottocutanea, i livelli sierici di picco di IgG nella circolazione del soggetto che riceve l'infusione vengono raggiunti dopo circa 3-5 giorni.

I dati ottenuti con gli studi clinici condotti con HyQvia mostrano che è possibile mantenere livelli sierici minimi di IgG somministrando regimi di 320-1.000 mg/kg di peso corporeo/4 settimane a intervalli di 3-4 settimane.

I dati farmacocinetici di HyQvia sono stati valutati in uno studio clinico condotto in pazienti affetti da immunodeficienza primaria, di età pari e superiore a 12 anni. I risultati farmacocinetici sono riportati nella tabella seguente e sono messi a confronto con i dati relativi alla somministrazione per via endovenosa di IG 10%, ottenuti con lo stesso studio.

Le IgG e i complessi IgG vengono disgregati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

Parametri farmacocinetici di HyQvia a confronto con la somministrazione per via endovenosa di IG 10%		
Parametro	HyQvia Mediana (IC al 95%) N=60	IG 10% EV Mediana (IC al 95%) N=68
C <sub>max</sub> [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C <sub>min</sub> [g/l]	10,4 (da 9,4 a 11,2)	10,1 (da 9,5 a 10,9)
AUC per settimana [g*giorni/l]	90,52 (da 83,8 a 98,4)	93,9 (da 89,1 a 102,1)
T <sub>max</sub> [giorni]	5,0 (da 3,3 a 5,1)	0,1 (da 0,1 a 0,1)
Clearance apparente o clearance [ml/kg/giorno]	1,6 (da 1,4 a 1,79)	1,4 (da 1,2 a 1,4)
Emivita terminale [giorni]	45,3 (da 41,0 a 60,2)	35,7 (da 32,4 a 40,4)

#### Popolazione pediatrica

Nello studio clinico condotto con HyQvia, non sono state osservate differenze nei livelli plasmatici minimi di IgG tra i pazienti adulti e quelli pediatrici.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono elementi costitutivi normali dell'organismo umano.

La sicurezza di IG 10% è stata dimostrata in diversi studi preclinici. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità. Gli studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione negli animali non sono fattibili a causa dell'induzione di anticorpi interferenti che si sviluppano contro le proteine eterologhe. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o mutageno della ialuronidasi umana ricombinante. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nel topo, nel coniglio e nella scimmia cynomolgus esposti ad anticorpi che si legano alla ialuronidasi umana ricombinante e alla ialuronidasi specie specifica. È stata osservata infertilità reversibile di cavie maschi e femmine immunizzati per produrre anticorpi anti-ialuronidasi. Tuttavia, gli anticorpi anti ialuronidasi non hanno influito sulla riproduzione in seguito all'immunizzazione nel topo, nel coniglio, nella pecora o nella scimmia cynomolgus. Non sono noti gli effetti sulla fertilità umana degli anticorpi che si legano alla ialuronidasi umana ricombinante.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di immunoglobulina umana normale (IG 10%)

Glicina

Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

Sodio cloruro

Sodio fosfato bibasico

Albumina umana

Acido etilenediaminetetracetico (EDTA) disodico

Cloruro di calcio

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

#### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di immunoglobulina umana normale (IG 10%)

25, 50, 100, 200 o 300 ml di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica).

Flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

1,25; 2,5; 5; 10 o 15 ml di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma clorobutilica).

Dimensioni della confezione:

Un flaconcino di IG 10% e un flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante in un'unità a doppio flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'uso. Non utilizzare dispositivi riscaldanti, inclusi quelli a microonde.

IG 10% è una soluzione limpida o lievemente opalescente, incolore o giallo chiaro. La ialuronidasi umana ricombinante è una soluzione limpida e incolore.

Prima della somministrazione i flaconcini devono essere ispezionati visivamente alla ricerca di materiale particolato e di alterazione del colore. Le soluzioni torbide o con depositi non devono essere utilizzate.

Non agitare.

Non miscelare i componenti di HyQvia prima della somministrazione.

Non usare dispositivi di accesso ai flaconcini dotati di sfio per estrarre la ialuronidasi umana ricombinante dai flaconcini.

Adottare tecniche asettiche quando si prepara e si somministra HyQvia. Nei casi in cui per ottenere la dose necessaria per un'infusione si debbano utilizzare più di un flaconcino del medicinale IG 10%, o di ialuronidasi umana ricombinante, prima della somministrazione IG 10% e/o ialuronidasi umana ricombinante devono essere preparate separatamente in contenitori per soluzioni appropriati. I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

A 1221 Vienna, Austria

### 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/840/001

EU/1/13/840/002

EU/1/13/840/003

EU/1/13/840/004

EU/1/13/840/005

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Maggio 2013

Data del rinnovo: 8 Gennaio 2018

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Cod.	Descrizione	AIC n.	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al Pubblico IVA INCLUSA (Euro)
1503763	HyQvia 2.5g	042804017/E	Classe H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista, specialista in Malattie infettive, Ematologo, Immunologo (RNRL)	€ 228,58
1503764	HyQvia 5g	042804029/E			€ 457,16
1503765	HyQvia 10g	042804031/E			€ 914,32
1503766	HyQvia 20g	042804043/E			€ 1.828,64
1503767	HyQvia 30g	042804056/E			€ 2.742,96