

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) nos seguintes casos:

- Síndromes de imunodeficiência primária com produção de anticorpos alterada (ver secção 4.4).
- Imunodeficiências secundárias (SID) em pacientes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e falência de anticorpos específica comprovada (PSAF)* ou nível sérico IgG de < 4 g/l.

*PSAF = incapacidade para conseguir um crescimento de, pelo menos, duas vezes o título de anticorpos IgG para vacinas pneumocócicas polissacarídeas e polipeptídeas antigénicas

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica de substituição deve ser iniciada e monitorizada sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiências.

Posologia

A dose e o regime posológico são dependentes da indicação.

O medicamento deve ser administrado por via subcutânea.

Na terapêutica de substituição, a dose pode ter de ser individualizada para cada doente, dependendo da farmacocinética e da resposta clínica. A dose baseada na massa corporal pode exigir ajustamento em doentes com peso excessivo ou peso a menos.

Os regimes posológicos que se seguem são fornecidos como orientação:

Terapêutica de substituição no caso de síndromes de imunodeficiência primária (conforme definidas em 4.1)

Doentes sem experiência terapêutica com imunoglobulina

A dose necessária para atingir um nível mínimo de 6 g/l é da ordem dos 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mês. O intervalo entre doses, depois de atingido um estado de equilíbrio, varia entre 2 e 4 semanas.

Os níveis mínimos devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infeções. Para reduzir a taxa de infeção, pode ser necessário aumentar a dose e tentar atingir níveis mínimos mais elevados (> 6 g/l).

No início da terapêutica, recomenda-se que os intervalos de tratamento para as primeiras perfusões sejam gradualmente prolongados de uma dose semanal até uma dose a cada 3 ou 4 semanas. A dose mensal cumulativa de IG a 10% deve ser dividida em doses semanais, bise semanais, etc., de acordo com os intervalos de tratamento planeados com HyQvia.

Doentes tratados previamente com imunoglobulina administrada por via intravenosa

Para os doentes que mudem diretamente da administração intravenosa de imunoglobulina ou que tenham recebido uma dose intravenosa anterior de imunoglobulina que possa ser referenciada, o medicamento deve ser administrado na mesma dose e frequência que o tratamento intravenoso anterior com imunoglobulina. Se os doentes tiverem sido submetidos a um regime posológico de 3 em 3 semanas, o aumento do intervalo para 4 semanas pode ser conseguido através da administração dos mesmos equivalentes semanais.

Doentes tratados previamente com imunoglobulina administrada por via subcutânea

Para os doentes tratados atualmente com imunoglobulina administrada por via subcutânea, a dose inicial de HyQvia é a mesma que para o tratamento subcutâneo, mas pode ser ajustada para um intervalo de 3 ou 4 semanas. A primeira perfusão de HyQvia deve ser dada uma semana após o último tratamento com a imunoglobulina anterior.

Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1.)

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

Os níveis de passagem de IgG devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infeção. A dosagem deve ser ajustada conforme necessário para se obter proteção ótima contra infeções, podendo ser necessário um aumento em doentes com infeção persistente; uma diminuição da dosagem poderá ser considerada quando um doente permanecer livre de infeções.

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não difere da dos adultos, visto que a posologia para cada indicação é determinada pelo peso corporal e ajustada em função do resultado clínico da condição supracitada. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

- Este medicamento destina-se a ser administrado apenas por via subcutânea, não administrar por via intravenosa.
- Inspeção os dois componentes de HyQvia para detetar descoloração e partículas antes da administração.
- Antes da utilização, deixe o medicamento refrigerado atingir a temperatura ambiente. Não utilize dispositivos de aquecimento, incluindo micro-ondas.
- Não agitar.
- Este medicamento é composto por dois frascos para injetáveis. Não misture os componentes deste medicamento.

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

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

Existe a possibilidade de fuga do local de perfusão durante ou após a administração subcutânea de imunoglobulina, incluindo HyQvia. Pondere a utilização de agulhas mais compridas e/ou mais do que um local de perfusão. Qualquer alteração do tamanho da agulha terá de ser realizada sob a supervisão do médico responsável.

Caso a perfusão subcutânea de HyQvia seja utilizada para tratamento em casa, a terapêutica deve ser iniciada e monitorizada por um médico com experiência na orientação de doentes para tratamento em

casa. O doente receberá instruções sobre as técnicas de perfusão, a utilização de uma bomba de perfusão ou seringa condutora, a manutenção de um diário de tratamento, o reconhecimento de possíveis reações adversas graves e as medidas a tomar caso ocorram.

HyQvia pode ser utilizado para administrar uma dose terapêutica completa em um ou dois locais, de quatro em quatro semanas no máximo. Ajuste a frequência e o número de locais de perfusão tendo em conta o volume, a duração de perfusão total e a tolerabilidade de forma que o doente receba a mesma dose semanal equivalente. Se o doente saltar uma dose, administre essa dose assim que possível e, em seguida, retome os tratamentos agendados conforme aplicável.

O componente de IG a 10% deve ser perfundido utilizando uma bomba. A rHuPH20 pode ser perfundida manualmente ou utilizando uma bomba. Pode ser necessário utilizar uma agulha de calibre 24 para permitir a perfusão nos doentes a velocidades de 300 ml/h/local de perfusão. No entanto, é possível utilizar agulhas com diâmetros mais pequenos se forem aceitáveis velocidades de perfusão mais lentas. Para o frasco para injetáveis de 1,25 ml de hialuronidase humana recombinante, utilize uma agulha de calibre 18-22 para recolher o conteúdo do frasco para injetáveis de modo a impedir o desgaste ou infiltração da rolha; para todos os outros tamanhos de frascos para injetáveis, é possível utilizar uma agulha ou um dispositivo sem agulha para recolher o conteúdo do frasco para injetáveis.

Os locais de perfusão do medicamento sugeridos são o abdómen médio a superior e as coxas. Se forem utilizados dois locais de perfusão, estes devem ficar em lados opostos do corpo. Devem ser evitadas as proeminências ósseas ou cicatrizes. A perfusão do medicamento não deve ser efetuada numa ou em torno de uma área infetada ou profundamente inflamada devido ao risco potencial de disseminação de uma infeção localizada.

Recomenda-se que o componente de hialuronidase humana recombinante seja administrado a uma velocidade constante e que a velocidade de administração da IG a 10% não seja aumentada acima das velocidades recomendadas, particularmente se o doente tiver iniciado recentemente a terapêutica com HyQvia.

Primeiro, a dose total da solução de hialuronidase humana recombinante é perfundida a uma velocidade de 1 a 2 ml/minuto por local de perfusão ou conforme for tolerado. No prazo de 10 minutos após a administração de hialuronidase humana recombinante inicie a perfusão da dose total por local de IG a 10% através do mesmo conjunto de agulha subcutânea.

Recomendam-se as seguintes velocidades de perfusão da IG a 10% por local de perfusão:

Intervalo/Minutos	Indivíduos < 40 kg		Indivíduos ≥ 40 kg	
	Primeiras duas perfusões (ml/hora/local de perfusão)	2-3 perfusões subsequentes (ml/hora/local de perfusão)	Primeiras duas perfusões (ml/hora/local de perfusão)	2-3 perfusões subsequentes (ml/hora/local de perfusão)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Perfusão restante	80	160	240	300

Se o doente tolerar as perfusões iniciais com a dose completa por local à velocidade máxima, pode considerar-se aumentar a velocidade de perfusões sucessivas de acordo com o parecer do médico e do doente.

Para instruções acerca da utilização do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

HyQvia não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Hipersensibilidade à substância ativa (IgG) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade às imunoglobulinas humanas, especialmente em casos muito raros de deficiência de IgA quando o doente possui anticorpos contra a IgA.

Hipersensibilidade sistémica conhecida à hialuronidase ou hialuronidase humana recombinante.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Se HyQvia for administrado acidentalmente num vaso sanguíneo, os doentes podem desenvolver choque.

A velocidade de perfusão recomendada indicada na secção 4.2 deve ser respeitada. Os doentes têm de ser atentamente monitorizados durante todo o período de perfusão, particularmente os doentes que estão a iniciar a terapêutica.

Algumas reações adversas podem ocorrer com maior frequência em doentes que recebam imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando se substitui o medicamento de imunoglobulina humana normal ou quando tiver decorrido um período de tempo prolongado desde a última perfusão.

As possíveis complicações podem ser frequentemente evitadas ao:

- perfundir inicialmente o medicamento lentamente (ver secção 4.2).
- assegurar que os doentes são cuidadosamente monitorizados para verificar se apresentam quaisquer sintomas ao longo do período de perfusão. É necessário monitorizar, em especial, os doentes sem experiência terapêutica com imunoglobulina humana normal, os doentes que mudaram de um medicamento de imunoglobulina alternativo ou quando decorreu um período de tempo prolongado desde a última perfusão, durante a primeira perfusão e durante a primeira hora após a primeira perfusão, para detetar potenciais sinais adversos.

Todos os outros doentes devem ser observados durante, pelo menos, 20 minutos após a administração.

- Quando o tratamento é administrado em casa, é necessário que haja apoio de outra pessoa responsável para o tratamento de reações adversas ou para chamar a assistência em caso de ocorrência de uma reação adversa grave. Os doentes que efetuam seu próprio tratamento em casa e/ou a pessoa responsável por si designada também devem ser ensinados a detetar os sinais iniciais de reações de hipersensibilidade.

Em caso de reação adversa, a velocidade de administração deve ser reduzida ou a perfusão deve ser interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa. Em caso de choque, interrompa a perfusão imediatamente e implemente o tratamento para choque.

Nos estudos clínicos não foram observadas alterações crónicas na pele. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar qualquer inflamação crónica, aparecimento de nódulos ou inflamação que ocorra no local de perfusão e dure mais do que alguns dias.

Hipersensibilidade à IG a 10%

As reações de hipersensibilidade verdadeira são raras. Podem ocorrer particularmente em doentes com anticorpos contra a IgA, os quais devem ser tratados com precaução especial. Os doentes com anticorpos contra a IgA, para os quais a terapêutica com medicamentos de IgG subcutânea permanece a única opção, devem ser tratados com HyQvia apenas sob supervisão médica atenta.

Em casos raros, a imunoglobulina humana normal pode levar a uma queda da tensão arterial com reação anafilática, mesmo em doentes que tenham tolerado um tratamento anterior com imunoglobulina humana normal.

- No caso de doentes com elevado risco de reações alérgicas, o medicamento só deve ser administrado quando estiverem disponíveis cuidados de apoio para reações que constituam risco de vida.
- Os doentes devem ser informados acerca dos sinais iniciais de anafilaxia/hipersensibilidade (urticária, prurido, urticária generalizada, aperto torácico, sibilos e hipotensão).
- Dependendo da gravidade da reação associada e da prática médica, a utilização de medicação profilática pode prevenir este tipo de reação.
- Se existirem reações conhecidas de anafilaxia ou hipersensibilidade grave à imunoglobulina humana, tal deverá constar dos registos do doente.

Hipersensibilidade à hialuronidase humana recombinante

Qualquer suspeita de reações alérgicas ou anafiláticas após a administração de hialuronidase humana recombinante requer a interrupção imediata da perfusão e a administração de tratamento médico padrão, se necessário.

Imunogenicidade da hialuronidase humana recombinante

O desenvolvimento de anticorpos não neutralizantes contra o componente de hialuronidase humana recombinante foi notificado em doentes que recebem HyQvia em estudos clínicos. Existe o potencial de reação cruzada entre estes anticorpos e a PH20 endógena, a qual tem expressão conhecida nos testículos, epidídimo e esperma de adultos do sexo masculino. A relevância clínica destes anticorpos no ser humano é desconhecida.

Tromboembolia

A ocorrência de episódios tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, AVC, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar, foi associada à utilização de imunoglobulinas. Os doentes devem estar suficientemente hidratados antes da utilização de imunoglobulinas. Exige-se cautela na utilização em doentes com fatores de risco pré-existent para episódios tromboembólicos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e antecedentes de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou inatos, doentes com períodos prolongados de imobilização, doentes com hipovolemia grave, doentes com patologias que aumentem a viscosidade do sangue). Monitorize os doentes para detetar sinais e sintomas de trombose e avalie a viscosidade do sangue nos doentes em risco de hiperviscosidade. A trombose também pode ocorrer na ausência de fatores de risco conhecidos.

Os doentes devem ser informados acerca dos primeiros sintomas de episódios tromboembólicos, incluindo dispneia, dor e tumefação de um membro, défices neurológicos focais e dor torácica, e devem ser aconselhados a contactar imediatamente o seu médico no início dos sintomas.

Anemia hemolítica

Os medicamentos com imunoglobulina contêm anticorpos contra grupos sanguíneos (p. ex., A, B, D) passíveis de atuar como hemolisinas. Estes anticorpos ligam-se a epítomos de glóbulos vermelhos (GV) (podendo ser detetado como um teste positivo da antiglobulina direta [TAD, teste de *Coombs*])

e, raramente, podem causar hemólise. Os recetores de medicamentos de imunoglobulina devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas clínicos de hemólise.

Insuficiência renal aguda

Foram observadas reações adversas renais graves em doentes a receber tratamento com imunoglobulina intravenosa, sobretudo com medicamentos que contêm sacarose (HyQvia não contém sacarose).

Síndrome de meningite assética (SMA)

Foi observada a ocorrência de síndrome de meningite assética em associação com o tratamento intravenoso e subcutâneo com imunoglobulina; os sintomas surgem tipicamente dentro de várias horas a 2 dias após o tratamento com imunoglobulina. Os doentes devem ser informados acerca dos sintomas iniciais, incluindo cefaleia grave, rigidez do pescoço, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos. A interrupção do tratamento com imunoglobulina pode resultar na remissão da SMA ao fim de vários dias sem sequelas. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com uma pleocitose até vários milhares de células por mm³, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas até várias centenas de mg/dl.

A SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação com tratamentos intravenosos de imunoglobulina de doses elevadas (2 g/kg). Não foi observada uma correlação clara entre a SMA e doses mais elevadas nos dados pós-comercialização. Foram observadas maiores incidências de SMA em mulheres.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de HyQvia

Este medicamento não contém açúcares.

Interferência com testes serológicos

Após a perfusão de imunoglobulinas, o aumento transitório dos vários anticorpos transferidos passivamente para o sangue do doente pode resultar em falsos resultados positivos nos testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de superfície eritrocitários (por ex., A, B, D), pode interferir com alguns testes serológicos de anticorpos de glóbulos vermelhos como, por exemplo, o teste direto de antiglobulina (TAD, teste de *Coombs* direto).

A perfusão de medicamentos de imunoglobulina pode resultar em leituras falsas positivas em ensaios que dependem da deteção de beta-D-glucanos para o diagnóstico de infeções fúngicas. Esta situação pode persistir durante as semanas após a perfusão do medicamento.

Agentes transmissíveis

A imunoglobulina humana normal e a serralbumina humana (estabilizadora da hialuronidase humana recombinante) são produzidas a partir de plasma humano. As medidas padronizadas para prevenir infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de plasma ou sangue humano incluem a seleção de doadores, o rastreio das doações individuais e das reservas de plasma quanto a marcadores específicos de infeção, bem como a inclusão de etapas no processo de fabrico eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, não é possível excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. O mesmo se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus com envelope, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC), bem como para os vírus sem envelope da hepatite A (VHA) e parvovírus B19.

Existem evidências clínicas tranquilizadoras relativamente à ausência de transmissão do vírus da hepatite A ou do parvovírus B19 com as imunoglobulinas, admitindo-se também que o teor em anticorpos fornece uma importante contribuição para a segurança viral.

Teor de sódio

O componente de IG a 10% é essencialmente isento 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

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

População pediátrica

As advertências e precauções mencionadas são aplicáveis a adultos e a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode diminuir, por um período mínimo de 6 semanas e até 3 meses, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados como as do sarampo, rubéola, papeira e varicela. Depois da administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta diminuição pode persistir até 1 ano. Assim sendo, os doentes que sejam vacinados contra o sarampo devem ter o seu nível de anticorpos testado.

População pediátrica

As interações mencionadas são aplicáveis a adultos e a crianças.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da utilização deste medicamento para a gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados e, por este motivo, o medicamento apenas deve ser administrado com cautela a mulheres grávidas ou a amamentar.

Nove mulheres tratadas com HyQvia participaram num registo de gravidezes pós-autorização (Estudo 161301) prospetivo, não controlado e multicêntrico. Das 8 gestações com resultados conhecidos, houve 8 nascidos vivos com classificações APGAR normais. Não houve complicações específicas durante o parto ou nascimento. Nenhum acontecimento adverso foi notificado como relacionado com HyQvia. Quatro mães foram testadas quanto à presença de anticorpos neutralizantes ou de ligação anti-rHuPH20 e não foram detetados quaisquer anticorpos.

Os medicamentos de imunoglobulina têm demonstrado a capacidade de atravessar a placenta, a uma taxa crescente durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos nocivos no decurso da gravidez ou sobre o feto e recém-nascido.

Foram realizados estudos sobre a toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento com hialuronidase humana recombinante em ratos e coelhos. Não foram observados efeitos adversos sobre a gravidez e desenvolvimento fetal associados aos anticorpos anti-rHuPH20. Nestes estudos, os anticorpos maternos contra a hialuronidase humana recombinante foram transferidos para a descendência in útero. Os efeitos dos anticorpos contra o componente de hialuronidase humana recombinante de HyQvia sobre o embrião humano ou desenvolvimento fetal humano são atualmente desconhecidos (ver secção 5.3).

Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas para o leite e podem contribuir para a proteção do recém-nascido contra agentes patogénicos que entram no organismo através das mucosas. Um bebé no registo de gravidezes (Estudo 161301), foi amamentado. Todos os acontecimentos adversos foram notificados como não relacionados com o tratamento anterior ou atual com HyQvia.

Fertilidade

Atualmente não estão disponíveis dados sobre a segurança clínica de HyQvia e a fertilidade.

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos nocivos da IG a 10% na fertilidade.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos, diretos ou indiretos, da hialuronidase humana recombinante no que respeita ao potencial reprodutivo nas doses utilizadas para facilitar a administração de IG a 10% (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de HyQvia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis, como por exemplo, tonturas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RA) observadas com maior frequência no tratamento com HyQvia foram reações locais. As RA sistémicas observadas com maior frequência foram cefaleias, fadiga e pirexia. A maioria destas RA foi ligeira a moderada.

Imunoglobulina humana normal

Podem ocorrer ocasionalmente reações adversas, tais como arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgia, tensão arterial baixa e lombalgia moderada.

Em casos raros, as imunoglobulinas humanas normais podem provocar uma queda súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não tenha evidenciado hipersensibilidade em administrações anteriores.

Reações locais no local de perfusão: tumefação, ulceração, rubor, induração, calor local, prurido, contusão e erupção cutânea podem ocorrer frequentemente.

Com a administração da imunoglobulina humana normal têm sido observados casos de meningites assépticas transitórias, reações hemolíticas transitórias, aumento do nível de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda (ver secção 4.4).

Foram observados casos raros de reações tromboembólicas, tais como enfarte do miocárdio, AVC, embolia pulmonar e trombose venosa profunda, com a administração IV e SC de medicamentos de imunoglobulina.

Hialuronidase humana recombinante

As reações adversas mais frequentes durante a utilização pós-comercialização de hialuronidase humana recombinante em fórmulas semelhantes administradas por via subcutânea para a dispersão e absorção de fluidos ou medicamentos administrados por via subcutânea, foram reações locais ligeiras no local da perfusão, tais como eritema e dor. Casos de edema foram observados mais frequentemente em associação com a administração de volumes elevados de fluidos por via subcutânea.

Anticorpos contra a hialuronidase humana recombinante

No total, 13 dos 83 indivíduos que participaram no estudo principal desenvolveram um anticorpo capaz de se ligar à hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) pelo menos uma vez durante o estudo clínico. Estes anticorpos não tinham capacidade para neutralizar a hialuronidase humana recombinante. Não foi possível demonstrar qualquer associação temporal entre as reações adversas e a presença de anticorpos anti-rHuPH20. Não houve aumento da incidência ou gravidade das reações adversas nos doentes que desenvolveram anticorpos à hialuronidase humana recombinante.

Lista tabelada das reações adversas

A segurança de HyQvia foi avaliada em 4 estudos clínicos (160602, 160603, 160902 e 161101) realizados em 124 doentes individuais com IDP e que receberam 3.202 perfusões.

A tabela abaixo está organizada de acordo com as Classes de sistemas de órgãos e a frequência segundo a base de dados MedDRA (CSO e nível do termo preferencial).

As frequências por perfusão foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

<u>Frequência das reações adversas (RA) com HyQvia</u>				
<u>Classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</u>	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raros</u>
Doenças gastrointestinais		Vómitos, náuseas, dor abdominal (incluindo sensibilidade e dor abdominal superior e inferior), diarreia	Distensão abdominal	

Frequência das reações adversas (RA) com HyQvia				
<u>Classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</u>	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raros</u>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações locais (total) ^a : Dor no local de perfusão (incluindo desconforto, sensibilidade, dor inguinal)	Reações locais (total): Eritema no local de perfusão, tumefação no local de perfusão (incluindo edema e tumefação), prurido no local de perfusão (incluindo prurido vulvovaginal) Pirexia, estados asténicos (incluindo astenia, fadiga, letargia, mal-estar)	Reações locais (total): Alteração da cor no local de perfusão, contusão no local de perfusão (incluindo hematoma, hemorragia), massa no local de perfusão (incluindo nódulo), calor no local de perfusão, induração no local de perfusão, edema gravitacional/tumefação genital ^b (incluindo edema genital, tumefação vulvovaginal e do escroto) Edema (incluindo periférico, tumefação), arrepios, hiperidrose	Sensação de ardor
Exames complementares de diagnóstico			Teste direto de <i>Coombs</i> positivo	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, dor torácica musculoesquelética	Artralgia, dorsalgia, dores nas extremidades	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia	Enxaqueca, tonturas	Parestesia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Eritema, erupção cutânea (incluindo eritematosa, papulosa, maculopapulosa), prurido, urticária	
Vasculopatias			Hipertensão, tensão arterial aumentada	
Doenças renais e urinárias				Hemosiderinúria

^a As seguintes RA não estão na tabela, mas também foram estimadas com a frequência das reações locais: sensação de calor, parestesia no local de perfusão.

^b Foi observado edema gravitacional/tumefação genital após a administração nos quadrantes abdominais inferiores.

Além das reações adversas observadas nos ensaios clínicos, as reações adversas seguintes foram notificadas durante a experiência pós-comercialização (a frequência destas reações é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)):

Infeções e infestações: meningite asséptica

Doenças do sistema imunitário: hipersensibilidade

Perturbações gerais e alterações no local de administração: estado gripal, fuga do local de perfusão

Além das reações adversas indicadas acima, as reações adversas adicionais seguintes foram notificadas na administração de medicamentos de imunoglobulina por via subcutânea:

Choque anafilático, reação anafilática/anafilatoide, tremor, taquicardia, hipotensão, afrontamento, palidez, algidez periférica, dispneia, parestesia oral, tumefação da face, dermatite alérgica, rigidez musculoesquelética, urticária no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, alaninaminotransferase aumentada.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações locais observadas durante o estudo clínico principal incluem tumefação ligeira do local presente na maioria das perfusões devido aos elevados volumes perfundidos, mas, em geral, só foram consideradas reações adversas nos casos em que causaram desconforto. Apenas dois casos de reações adversas locais foram graves, um de dor no local de perfusão e outro de tumefação do local de perfusão. Ocorreram dois casos de edema genital transitório, um considerado grave, que resultou da difusão do medicamento a partir do local de perfusão no abdômen. Não foram observadas alterações cutâneas que não tenham desaparecido durante o estudo clínico.

População pediátrica

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

Um estudo multicêntrico prospetivo de fase 4 na Europa avaliou 42 doentes pediátricos (com idades entre os 2 e < 18 anos) que receberam terapia prévia com imunoglobulina (estudo 161504). Não foram identificadas novas preocupações de segurança. Nenhum indivíduo testou positivo (grau \geq 160) quanto à presença de anticorpos anti-rHuPH20 de ligação. HyQvia foi considerado seguro e tolerável entre indivíduos pediátricos (2 a < 18 anos) com PIDD.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não são conhecidas as consequências de uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico (imunoglobulina humana normal): soros imunes e imunoglobulinas: imunoglobulinas, humanas normais, código ATC: J06BA01

Mecanismo de ação

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

A imunoglobulina humana normal contém sobretudo imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos neutralizantes e opsonizantes contra agentes infecciosos.

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. É normalmente preparada a partir de reservas de plasma humano de pelo menos 1000 doações. Apresenta uma distribuição de subclasses de IgG aproximadamente proporcional à do plasma humano nativo. Doses adequadas de imunoglobulina humana normal podem restaurar níveis anormalmente baixos de IgG para valores normais.

A hialuronidase humana recombinante é uma forma recombinante solúvel de hialuronidase humana que aumenta a permeabilidade dos tecidos subcutâneos através da despolimerização temporária do ácido hialurônico. O ácido hialurônico é um polissacárido encontrado na matriz intercelular dos tecidos conjuntivos. É despolimerizado pela enzima hialuronidase de ocorrência natural. Ao contrário dos componentes estruturais estáveis da matriz intersticial, o ácido hialurônico metaboliza-se muito rapidamente e apresenta uma semivida de aproximadamente 0,5 dias. A hialuronidase humana recombinante de HyQvia atua localmente. Os efeitos da hialuronidase são reversíveis e a permeabilidade dos tecidos subcutâneos é restaurada no prazo de 24 a 48 horas.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de HyQvia foram avaliadas num estudo de fase 3 (160603) realizado em 83 doentes com IDP. Os doentes foram tratados com HyQvia em intervalos de tratamento de 3 ou 4 semanas durante um período total de 12 meses (após um curto período de titulação). A dose de HyQvia baseou-se no tratamento anterior com IG intravenosa a 10% (320 a 1000 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 de infeções bacterianas graves e agudas validadas por ano durante o tratamento com HyQvia de 0,025 (limite superior do intervalo de confiança unilateral de 99%: 0,046). A taxa global de infeções foi menor durante a administração de HyQvia do que durante a administração intravenosa de IG a 10% num período de três meses: o valor estimado da taxa anual de todas as infeções foi de 2,97 (IC de 95%: 2,51 a 3,47) para o HyQvia e de 4,51 (IC de 95%: 3,50 a 5,69) para as perfusões de IG a 10% por via intravenosa.

Quase todos os indivíduos foram capazes de alcançar com o HyQvia o mesmo intervalo de dose que tinham na administração intravenosa. Setenta e oito (78) em 83 (94%) indivíduos alcançaram o mesmo intervalo de dose de 3 ou 4 semanas, enquanto um diminuiu de 4 para 3 semanas, um de 4 para 2 semanas e um de 3 para 2 semanas (2 indivíduos abandonaram o estudo durante o período de titulação).

O número médio de locais de perfusão por mês para o HyQvia foi de 1,09, sendo ligeiramente inferior ao número médio de locais de perfusão de IG a 10% por via intravenosa utilizados neste estudo e significativamente inferior ao número médio de locais de perfusão no estudo de administração de IG a 10% por via subcutânea (21,43).

66 doentes que concluíram o estudo principal de fase 3 participaram num estudo de extensão (160902) para a avaliação da segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo de HyQvia para IDP. A exposição agrupada global dos doentes com IDP nos dois estudos foi de 187,69 anos-doente; a maior exposição foi de 3,8 anos para adultos e de 3,3 anos para doentes pediátricos.

População pediátrica

Nos estudos principais, HyQvia foi avaliado em 24 doentes pediátricos, incluindo 13 doentes entre os 2 e os 12 anos e 11 doentes entre os 12 e < 18 anos, que foram tratados durante um período máximo de 3,3 anos com uma experiência de segurança global equivalente a 48,66 anos-doente (conforme descrito na secção Eficácia e segurança clínicas). Não se observaram diferenças significativas nos efeitos farmacodinâmicos nem na eficácia e segurança de HyQvia entre doentes pediátricos e adultos. Ver secções 4.2 e 4.8.

HyQvia foi avaliado em 42 doentes pediátricos (com idades entre os 2 e < 18 anos), num estudo multicêntrico não controlado de fase 4, em doentes pediátricos que receberam terapia prévia com imunoglobulina. Não foram identificadas novas preocupações de segurança após o tratamento com HyQvia em doentes pediátricos com PIDD.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com HyQvia em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da imunodeficiência primária como modelo para terapêutica de substituição. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração subcutânea de HyQvia, foram atingidos níveis séricos máximos de IgG na circulação do recetor após aproximadamente 3 a 5 dias.

Os dados dos ensaios clínicos de HyQvia mostram que é possível manter níveis séricos mínimos de IgG através de regimes posológicos de 320 a 1000 mg/kg de peso corporal/4 semanas, administrados em intervalos de 3 ou 4 semanas.

A farmacocinética de HyQvia foi avaliada num estudo clínico com doentes com IDP, com 12 ou mais anos de idade. Os resultados farmacocinéticos encontram-se apresentados na tabela abaixo, em comparação com os dados relativos à administração de IG a 10% por via intravenosa obtidos no mesmo estudo.

A IgG e os complexos com IgG são decompostos nas células do sistema reticuloendotelial.

Parâmetros farmacocinéticos de HyQvia em comparação com a administração de IG a 10% por via intravenosa		
Parâmetro	HyQvia Média (IC de 95%) N=60	IVIG a 10% Média (IC de 95%) N=68
C _{máx} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{mín} [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 98,4)	93,9 (89,1 a 102,1)
T _{máx} [dias]	5,0 (3,3 a 5,1)	0,1 (0,1 a 0,1)
Depuração aparente ou depuração [ml/kg/dia]	1,6 (1,4 a 1,79)	1,4 (1,2 a 1,4)
Semivida terminal [dias]	45,3 (41,0 a 60,2)	35,7 (32,4 a 40,4)

População pediátrica

No estudo clínico com HyQvia, não se observaram diferenças nos níveis plasmáticos mínimos de IgG entre doentes adultos e pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são componentes normais do corpo humano.

A segurança de IG a 10% foi demonstrada em vários estudos não clínicos. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade. Os estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva em animais são impraticáveis devido à indução e à interferência pelo desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas.

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico da hialuronidase humana recombinante. Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade em ratos, coelhos e macacos cinomolgos expostos a anticorpos que se ligam à hialuronidase humana recombinante e à hialuronidase específica da espécie. Foi observada infertilidade reversível em cobaias macho e fêmea imunizadas para produzir anticorpos contra a hialuronidase. Contudo, os anticorpos contra a hialuronidase não influenciaram a reprodução após a imunização em ratos, coelhos, ovelhas e macacos cinomolgos. Os efeitos dos anticorpos que se ligam à hialuronidase humana recombinante sobre a fertilidade humana são desconhecidos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco de imunoglobulina humana normal (IG a 10%)

Glicina

Água para preparações injetáveis

Frasco de hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)

Cloreto de sódio

Fosfato de sódio dibásico

Albumina humana

Ácido etilendiaminotetracético (EDTA) dissódico

Cloreto de cálcio

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de imunoglobulina humana normal (IG a 10%)

25, 50, 100, 200 ou 300 ml de solução num frasco (vidro tipo I) com rolha (borracha de bromobutilo).

Frasco de hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 ou 15 ml de solução num frasco (vidro tipo I) com rolha (borracha de clorobutilo).

Apresentação:

Um frasco de IG a 10% e um frasco de hialuronidase humana recombinante numa unidade de frasco para injetáveis duplo.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O medicamento deve atingir a temperatura ambiente antes da utilização. Não utilizar dispositivos de aquecimento, incluindo micro-ondas.

A IG a 10% é uma solução transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela pálida. A hialuronidase humana recombinante é uma solução transparente e incolor.

Os frascos para injetáveis devem ser inspecionados visualmente para detetar partículas e descoloração antes da administração. As soluções que se apresentem turvas ou com sedimentos não devem ser utilizadas.

Não agitar.

Não misturar os componentes de HyQvia antes da administração.

Não utilizar dispositivos ventilados de acesso ao frasco para remover a hialuronidase humana recombinante dos frascos.

Utilizar técnica asséptica na preparação e administração de HyQvia. Nos casos em que seja necessário mais de um frasco do medicamento IG a 10% ou de hialuronidase humana recombinante para obter a dose necessária da perfusão, o IG 10% e/ou a hialuronidase humana recombinante devem ser preparados separadamente em recipientes de solução adequados antes da administração. Os frascos parcialmente utilizados devem ser eliminados.

Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena, Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de maio de 2013

Data da renovação: 8 de janeiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (veis) pela libertação do lote

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento (quando aplicável) ou da utilização de HyQvia em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e o formato do programa, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

Os materiais educativos visam garantir a sequência adequada da administração de HyQvia e respetivos excipientes, para mitigar o risco de erro de administração do medicamento em doentes que participam na administração em casa.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde HyQvia seja comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que se espera que utilizem HyQvia tenham acesso/recebam o seguinte material educativo:

- **Material educativo para os médicos**
- **Pacote de informações para os doentes**

Material educativo para os médicos:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde (PS)

Guia para profissionais de saúde (PS):

- Informações acerca de HyQvia, incluindo a indicação aprovada de acordo com o RCM
- Descrição detalhada dos procedimentos de administração para perfundir HyQvia com uma bomba de seringa condutora e com uma bomba de perfusão peristáltica com pontos de aconselhamento a serem realçados junto do doente em cada etapa do processo
 - Preparação e administração adequadas de HyQvia (ou seja, perfusão do frasco de hialuronidase humana recombinante (HY) antes do frasco de imunoglobulina humana normal a 10% (IG))
 - Cumprimento da técnica asséptica
 - Identificação de sinais e sintomas precoces de potenciais eventos adversos (por exemplo, reações no local da perfusão, reações de hipersensibilidade do tipo alérgico) e medidas a serem tomadas caso ocorram reações, incluindo quando entrar em contacto com o PS
- Será pedido aos doentes e/ou respetivos cuidadores que demonstrem ao PS que são capazes de administrar HyQvia com êxito. A técnica adequada deve ser revista em intervalos regulares.
- A importância de comunicar reações adversas, como reações relacionadas com a perfusão e reações de hipersensibilidade do tipo alérgico

Pacote de informações para os doentes:

- Folheto informativo para os doentes
- Um guia para doentes/cuidadores
- Um diário para o doente

- **Guia para doentes/cuidadores:**
 - Uma descrição detalhada, passo a passo, da técnica correta de preparação e administração para perfusão de HyQvia
 - Descrição detalhada para a autoadministração, perfusão de HyQvia com uma bomba de seringa condutora e com uma bomba de perfusão peristáltica
 - Uma descrição do(s) risco(s) potencial(is) associado(s) à utilização de HyQvia, a saber: reações no local da perfusão e reações de hipersensibilidade do tipo alérgico (sinais e sintomas)
 - Recomendações para gerir possíveis eventos adversos associados ao tratamento com HyQvia, bem como quando entrar em contacto com o PS
 - Importância de comunicar eventos adversos juntamente com instruções sobre como os comunicar
 - Funcionalidade do website que disponibiliza animações clicáveis para orientar os doentes ao longo da sequência de administração

- **Diário do doente:**
 - Será fornecido um registo de perfusões para documentar a hora, a data, a dose, o local da perfusão e quaisquer reações que o doente experiencie
 - O registo de perfusões também incluirá uma descrição da(s) precaução(ões) necessária(s) para minimizar os possíveis eventos adversos associados à utilização de HyQvia
 - O registo de perfusões ajudará a facilitar a monitorização regular do estado de saúde do doente e facilitará as conversas com o PS

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (2,5 g, 5 g, 10 g, 20 g E 30 g)

1. NOME DO MEDICAMENTO

HyQvia 100 mg/ml, solução para perfusão para administração por via subcutânea
imunoglobulina humana normal

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Frasco de imunoglobulina humana normal: 100 mg/ml, da qual pelo menos 98% é IgG
Teor máximo de imunoglobulina A (IgA): 140 microgramas/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Frasco de imunoglobulina humana normal: Glicina, água para preparações injetáveis.

Frasco de hialuronidase humana recombinante: Cloreto de sódio, fosfato de sódio, albumina humana, ácido etilenodiaminotetracético dissódico, cloreto de cálcio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão para administração por via subcutânea

1 frasco de **imunoglobulina humana normal**

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

1 frasco de **hialuronidase humana recombinante**

1,25 ml

2,5 ml

5 ml

10 ml

15 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.
Não misturar os dois frascos antes da administração.
Perfundir primeiro a hialuronidase humana recombinante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.
Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/840/001 2,5 g/25 ml
EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

HyQvia 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO: IMUNOGLOBULINA NORMAL HUMANA (5 G, 10 G, 20 G E 30 G)

1. NOME DO MEDICAMENTO

HyQvia 100 mg/ml perfusão para via subcutânea
imunoglobulina normal humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Imunoglobulina: 100 mg/ml, da qual pelo menos 98% é IgG
Teor máximo de imunoglobulina A (IgA): 140 microgramas/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Perfusão para via subcutânea

1 frasco

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas via subcutânea

Perfundir em 2.º lugar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO: IMUNOGLOBULINA NORMAL HUMANA (2,5 G)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

HyQvia 100 mg/ml perfusão para via subcutânea
imunoglobulina humana normal
Apenas via SC.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfundir em 2.º lugar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 g/25 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES
DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO: HIALURONIDASE HUMANA RECOMBINANTE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão para via subcutânea para HyQvia
hialuronidase
Apenas via subcutânea.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfundir em 1.º lugar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml
5 ml
10 ml
15 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES
DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO: HIALURONIDASE HUMANA RECOMBINANTE (1,25 ML)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão para via subcutânea para HyQvia
hialuronidase
Apenas via SC.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfundir em 1.º lugar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,25 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

HyQvia 100 mg/ml, solução para perfusão para administração por via subcutânea imunoglobulina humana normal

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é HyQvia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar HyQvia
3. Como utilizar HyQvia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar HyQvia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é HyQvia e para que é utilizado

O que é HyQvia

HyQvia contém duas soluções para perfusão (gotejamento) sob a pele (perfusão subcutânea ou SC). É fornecido numa embalagem que contém um frasco de imunoglobulina humana normal a 10% (a substância ativa) e um frasco de hialuronidase humana recombinante (uma substância que ajuda a imunoglobulina humana normal a 10% a chegar ao sangue).

A imunoglobulina humana normal a 10% pertence a uma classe de medicamentos denominada “imunoglobulinas humanas normais”. As imunoglobulinas são também conhecidas como anticorpos e estão presentes no sangue de pessoas saudáveis. Os anticorpos fazem parte do sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) e ajudam o corpo a combater as infeções.

Como funciona HyQvia

O frasco de imunoglobulinas foi preparado a partir do sangue de pessoas saudáveis. O medicamento funciona exatamente da mesma forma que as imunoglobulinas presentes naturalmente no sangue. A hialuronidase humana recombinante é uma proteína que facilita a perfusão (o gotejamento) das imunoglobulinas sob a pele e a sua chegada ao sistema sanguíneo.

Para que é utilizado HyQvia

HyQvia é utilizado em doentes com um fraco sistema imunitário, que não têm anticorpos suficientes no sangue e que tendem a ter infeções frequentemente. Doses regulares e suficientes de HyQvia podem aumentar os níveis anormalmente baixos de imunoglobulinas no sangue para níveis normais (terapêutica de substituição).

HyQvia é receitado como terapêutica de substituição a doentes que não possuem anticorpos suficientes, incluindo os seguintes grupos:

- doentes com incapacidade ou capacidade reduzida congénita para produzir anticorpos (imunodeficiências primárias).
- doentes que experimentem infeções graves ou recorrentes devido a um sistema imunitário enfraquecido, resultante de outras condições ou tratamentos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar HyQvia

Não injete nem perfunda HyQvia

- se tem alergia a imunoglobulinas, hialuronidase, hialuronidase recombinante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6, “Conteúdo da embalagem e outras informações”);
- se tem anticorpos contra a imunoglobulina A (IgA) no seu sangue. Isto pode ocorrer se tiver deficiência de IgA. Uma vez que HyQvia contém vestígios de IgA, poderá ter uma reação alérgica;
- num vaso sanguíneo (por via intravenosa).

Advertências e precauções

As advertências e precauções que se seguem devem ser tidas em consideração antes de receber ou utilizar HyQvia. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Os dados sobre os efeitos a longo prazo da utilização de hialuronidase humana recombinante na gravidez, amamentação e fertilidade são limitados. HyQvia apenas deve ser utilizado por mulheres grávidas e a amamentar depois de falar com o seu médico.

Reações alérgicas

Pode ser alérgico às imunoglobulinas sem o saber. As reações alérgicas, tais como queda súbita da tensão arterial ou choque anafilático (queda acentuada da tensão arterial com outros sintomas como inchaço da garganta, dificuldade em respirar e erupção cutânea), são raras, mas podem ocorrer ocasionalmente, mesmo que não tenha tido anteriormente problemas com tratamentos semelhantes. Se tiver deficiência de IgA com anticorpos contra a IgA, tem um risco aumentado de reações alérgicas. Os sinais ou sintomas destas reações alérgicas raras incluem:

- sensação de atordoamento, tonturas ou desmaio;
- erupção cutânea e comichão, inchaço na boca ou garganta, dificuldade em respirar, sibilos;
- frequência cardíaca anormal, dor no peito, cianose (coloração azulada) dos lábios ou dos dedos das mãos e dos pés;
- visão turva.

O seu médico ou enfermeiro irá efetuar primeiro a perfusão de HyQvia lentamente e monitorizá-lo atentamente ao longo das primeiras perfusões, para que qualquer reação alérgica possa ser detetada e tratada de imediato.

- ▶ Se notar algum destes sinais durante a perfusão, informe o seu médico ou enfermeiro de imediato. Este decidirá se deve diminuir a velocidade de perfusão ou se deve interromper a perfusão por completo.

Velocidade de perfusão

É muito importante que a perfusão do medicamento seja efetuada à velocidade correta. O seu médico ou enfermeiro irá indicar-lhe a velocidade de perfusão adequada a utilizar quando efetuar a perfusão de HyQvia em casa (veja a secção 3, “**Como utilizar HyQvia**”).

Monitorização durante a perfusão

Alguns efeitos indesejáveis podem ocorrer com maior frequência se:

- estiver a receber HyQvia pela primeira vez;
- tiver recebido outra imunoglobulina e tiver mudado para HyQvia;
- tiver decorrido um longo período de tempo (por ex., intervalos superiores a 2 ou 3 perfusões) desde a última vez em que recebeu HyQvia.
 - ▶ Nesses casos, será monitorizado atentamente durante a primeira perfusão e durante a primeira hora após a interrupção da perfusão.

Em todos os outros casos, deverá ser monitorizado durante a perfusão e durante pelo menos 20 minutos depois de receber HyQvia nas primeiras perfusões.

Tratamento em casa

Antes de iniciar o tratamento em casa, deve nomear uma pessoa responsável. Juntamente com o seu responsável, será ensinado a detetar os sinais iniciais de efeitos indesejáveis, especialmente reações alérgicas. Este responsável deve ajudá-lo a vigiar os potenciais efeitos indesejáveis. Durante a perfusão, deve prestar atenção aos primeiros sinais de efeitos indesejáveis (para obter mais detalhes, veja a secção 4, “**Efeitos indesejáveis possíveis**”).

- ▶ Se sofrer algum efeito indesejável, você ou o seu responsável deverá interromper imediatamente a perfusão e contactar um médico.
- ▶ Se sofrer um efeito indesejável grave, um dos dois deve procurar imediatamente tratamento de emergência.

Disseminação de infeções localizadas

Não efetue a perfusão de HyQvia numa ou em torno de uma área inchada vermelha ou infetada na sua pele, pois isso poderá causar a disseminação da infeção.

Nos estudos clínicos não foram observadas alterações a longo prazo (crónicas) na pele. Deve notificar o seu médico de qualquer inflamação a longo prazo (crónica), aparecimento de nódulos ou inflamação que ocorra no local de perfusão e dure mais do que alguns dias.

Efeitos em análises ao sangue

HyQvia contém muitos anticorpos distintos, alguns dos quais podem afetar as análises ao sangue (testes serológicos).

- ▶ Informe o seu médico sobre o seu tratamento com HyQvia antes de qualquer análise ao sangue.

Informações acerca do material de origem de HyQvia

A imunoglobulina humana normal a 10% de HyQvia e a seralbumina humana (componente da hialuronidase humana recombinante) são produzidas a partir de plasma humano (parte líquida do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas certas medidas para prevenir a transmissão de infeções para os doentes. Estas medidas incluem:

- a seleção cuidada de doadores de sangue e plasma, para assegurar a exclusão dos que apresentam risco de transmitir infeções; e
- a análise de cada doação e das reservas de plasma quanto a sinais de vírus/infeções.

Os fabricantes destes medicamentos também incluem etapas no processamento do plasma ou sangue para inativação ou remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando são utilizados medicamentos preparados a partir de plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de infecções não pode ser totalmente excluída. Esta possibilidade também se aplica a quaisquer vírus desconhecidos ou emergentes ou a outros tipos de infecções.

As medidas tomadas no fabrico de HyQvia são consideradas eficazes para os vírus com envelope, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C, bem como para os vírus sem envelope da hepatite A e parvovírus B19.

As imunoglobulinas não foram associadas a infecções por hepatite A ou parvovírus B19 possivelmente porque os anticorpos contra estas infecções, que estão contidos no HyQvia, são protetores.

Recomenda-se vivamente que, de cada vez que utilize HyQvia, registre os dados que se seguem no seu diário de tratamento:

- a data de administração;
- o número de lote do medicamento; e
- o volume injetado, a velocidade de fluxo, o número e a localização dos locais de perfusão.

Crianças e adolescentes

As indicações, dosagem e frequência de perfusão para adultos são igualmente aplicáveis a crianças e adolescentes (0-18 anos).

Outros medicamentos e HyQvia

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Vacinas

HyQvia pode reduzir o efeito de algumas vacinas de vírus, tais como a do sarampo, rubéola, papeira e varicela (vacinas de vírus vivos). Assim, após receber HyQvia, pode ter de aguardar até 3 meses antes de receber determinadas vacinas. Pode ter de aguardar até 1 ano depois de receber HyQvia antes de poder receber a vacina do sarampo.

- ▶ Informe o seu médico ou enfermeiro responsável pela vacinação sobre o seu tratamento com HyQvia.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os doentes podem ter efeitos indesejáveis (por exemplo, tonturas ou náuseas) durante o tratamento com HyQvia que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se isso acontecer, deve aguardar até que as reações desapareçam.

HyQvia contém sódio

Este medicamento contém 5,0 – 60,5 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha) em cada frasco de hialuronidase humana recombinante de HyQvia. Tal equivale a 0,25 a 3% da dose diária máxima recomendada de sódio para um adulto. O componente de IG a 10% é essencialmente isento de sódio.

3. Como utilizar HyQvia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

HyQvia tem de ser perfundido sob a pele (administração subcutânea ou SC).

O tratamento com HyQvia será iniciado pelo seu médico ou enfermeiro, mas poderá ser autorizado a utilizar o medicamento em casa após ter recebido as primeiras perfusões sob supervisão médica e ter recebido (e/ou o seu tutor) a devida formação. Juntamente com o seu médico, decidirá se pode utilizar HyQvia em casa. Não inicie o tratamento com HyQvia em casa até ter recebido todas as instruções.

Dosagem

O seu médico calculará a dose correta para si com base no seu peso corporal, qualquer tratamento anterior que possa ter recebido e a sua resposta ao tratamento. A dose inicial recomendada deve fornecer 400 a 800 mg de substância ativa por kg de peso corporal por mês. Inicialmente, receberá um quarto desta dose em intervalos de 1 semana. Nas perfusões seguintes, esta dose será aumentada de forma faseada para doses mais elevadas em intervalos de 3 a 4 semanas. Por vezes, o seu médico pode recomendar a divisão de doses maiores e a respetiva administração simultânea em dois locais. O seu médico também pode ajustar a sua dose consoante a sua resposta ao tratamento.

Início do tratamento

O seu tratamento será iniciado por um médico ou enfermeiro com experiência no tratamento de doentes com um fraco sistema imunitário e na orientação de doentes para o tratamento em casa. Será observado atentamente ao longo da perfusão e durante pelo menos 1 hora após a interrupção da perfusão para verificar se está a tolerar bem o medicamento. Inicialmente, o seu médico ou enfermeiro utilizará uma velocidade de perfusão baixa e irá aumentá-la gradualmente durante a primeira perfusão e nas perfusões seguintes. Quando o médico ou enfermeiro encontrar a dose e velocidade de perfusão certas para si, pode ser-lhe permitido medicar-se a si próprio em casa.

Tratamento em casa

Receberá instruções sobre o seguinte:

- Técnicas de perfusão livres de germes (assépticas);
- Utilização de uma bomba de perfusão ou seringa condutora (se necessário);
- Manutenção de um diário de tratamento; e
- Medidas a tomar em caso de efeitos indesejáveis graves.

Para garantir o êxito do tratamento, deve cumprir rigorosamente as instruções do seu médico relativamente à dose, velocidade de perfusão e calendário de perfusão de HyQvia.

Intervalo/Minutos	Indivíduos < 40 kg		Indivíduos ≥ 40 kg	
	Primeiras duas perfusões (ml/hora/local de perfusão)	2-3 perfusões subsequentes (ml/hora/local de perfusão)	Primeiras duas perfusões (ml/hora/local de perfusão)	2-3 perfusões subsequentes (ml/hora/local de perfusão)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Perfusão restante	80	160	240	300

Se apresentar uma fuga do local de perfusão

Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se a utilização de uma agulha de outro tamanho é mais adequada para si.

Qualquer alteração do tamanho da agulha terá de ser realizada sob a supervisão do médico responsável.

Se utilizar mais HyQvia do que deveria



Se achar que utilizou mais HyQvia do que deveria, fale com o seu médico assim que possível.


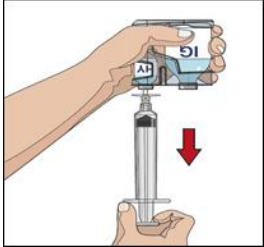
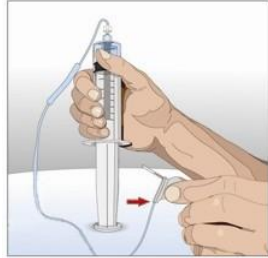
Caso se tenha esquecido de utilizar HyQvia

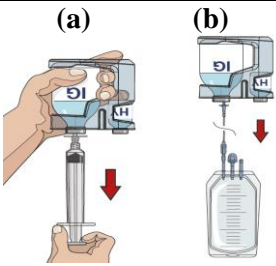
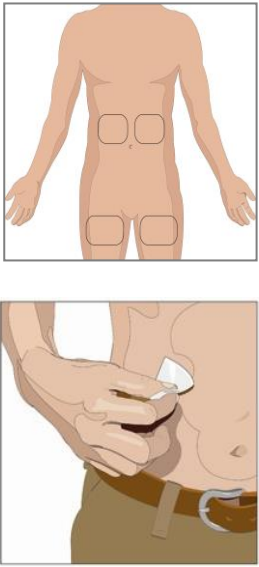
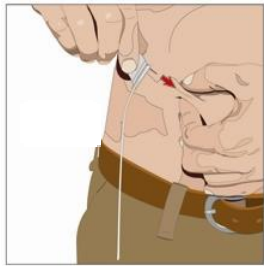
Não perfunda uma dose a dobrar de HyQvia para compensar uma dose que se esqueceu de perfundir. Se achar que não perfundiu uma dose, fale com o seu médico assim que possível.

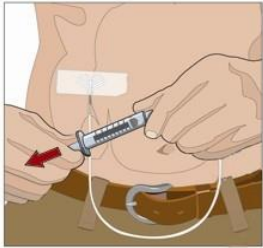
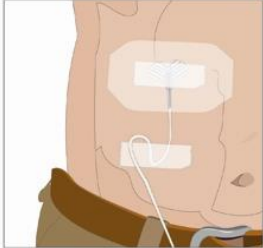
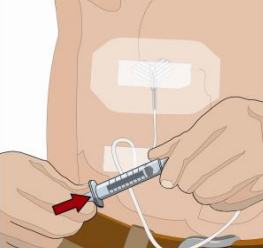

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Na secção abaixo são apresentadas instruções detalhadas de utilização.

<p>1. Retire o HyQvia da caixa:</p> <ul style="list-style-type: none">• Deixe que os frascos atinjam a temperatura ambiente. Isto pode demorar até 60 minutos. Não utilize dispositivos de aquecimento, incluindo micro-ondas.• Não aqueça nem agite o HyQvia.• <i>Verifique cada frasco de HyQvia antes da utilização:</i><ul style="list-style-type: none">• Prazo de validade: não utilize após o prazo de validade.• Cor:<ul style="list-style-type: none">o A hialuronidase humana recombinante deve ser transparente e incolor.o A imunoglobulina humana normal a 10% deve ser transparente e incolor ou amarela pálida.o Se o líquido estiver turvo ou apresentar partículas, não utilize.• Cápsula de fecho: a cápsula de fecho protetora roxa encontra-se na unidade de frasco para injetáveis duplo. Não utilize o medicamento se não tiver a cápsula de fecho.	
<p>2. Reúna todo o material: Recolha <i>todos os itens</i> necessários para a perfusão. Nomeadamente: unidade(s) de frasco duplo de HyQvia, materiais de perfusão [conjunto de agulha subcutânea, recipiente de solução (saco ou seringa), adesivo e penso limpo esterilizado, tubo da bomba, dispositivos de transferência, seringas, gaze e adesivo], recipiente para material cortante, bomba, diário de tratamento e outros materiais, conforme necessário.</p>	
<p>3. Prepare uma área de trabalho limpa.</p>	
<p>4. Lave as mãos: Lave bem as mãos. Posicione todos os materiais reunidos e abra-os conforme indicado pelo seu profissional de saúde.</p>	

<p>5. Abra a(s) unidade(s) de frasco duplo de HyQvia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire a(s) cápsula(s) de fecho protetora(s) roxa(s) e certifique-se de que as tampas azuis dos frascos são removidas. Caso contrário, remova manualmente as tampas azuis para expor as rolhas dos frascos. • Prepare a transferência do componente de hialuronidase humana recombinante de HyQvia, limpando a rolha de cada frasco com uma compressa embebida em álcool, se receber instruções nesse sentido, e deixe secar ao ar (durante pelo menos 30 segundos). 	
<p>6. Prepare o frasco de hialuronidase humana recombinante (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire da embalagem a seringa esterilizada mais pequena e ligue-a a uma agulha ou spike (dispositivo) não ventilado. • Puxe o êmbolo para trás e encha a seringa mais pequena com ar em quantidade igual à da hialuronidase humana recombinante no(s) frasco(s) HY. • Retire a cápsula de fecho do dispositivo de transferência com agulha/não ventilado. • Insira a ponta do dispositivo de transferência com agulha/não ventilado no centro da rolha do frasco e pressione para baixo a direito. Injete o ar para dentro do frasco. • Vire o frasco ao contrário, com o dispositivo de transferência com agulha/não ventilado dentro do frasco. A ponta da seringa deve apontar para cima. • Retire todo o conteúdo de hialuronidase humana recombinante para a seringa. • Repita o passo 6, se for necessário mais de um frasco de hialuronidase humana recombinante para a sua dose. • Se possível, reúna toda a hialuronidase humana recombinante necessária para a dose completa de IgG na mesma seringa. • Direcione a ponta da seringa para cima e remova quaisquer bolhas de ar direcionando a ponta da seringa para cima e batendo gentilmente na seringa com o seu dedo. De uma forma lenta e cuidadosa, pressione o êmbolo para remover o ar remanescente. 	
<p>7. Prepare o conjunto de agulha com a hialuronidase humana recombinante (HY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ligue a seringa preenchida com a hialuronidase humana recombinante ao conjunto de agulha. • Pressione o êmbolo da seringa mais pequena para remover o ar e encha o conjunto de agulha até às abas da agulha com a hialuronidase humana recombinante. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nota:</i> O seu profissional de saúde pode recomendar a utilização de um conector em “Y” (para mais de um local) ou outra configuração do conjunto de agulha. 	

<p>8. Prepare o frasco de imunoglobulina humana normal a 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prepare a transferência do componente de imunoglobulina a 10% de HyQvia, limpando a rolha de cada frasco com uma compressa embebida em álcool, se receber instruções nesse sentido, e deixe secar ao ar (durante pelo menos 30 segundos). • A imunoglobulina humana normal a 10% de HyQvia pode ser perfundida: <ul style="list-style-type: none"> o através do agrupamento do conteúdo dos frascos numa seringa maior (a) ou num saco de perfusão (b), conforme indicado pelo seu profissional de saúde, dependendo da bomba a utilizar; ou o diretamente a partir do frasco IG. Insira o spike do tubo ventilado da bomba ou o spike e a agulha ventilada no(s) frasco(s) de imunoglobulina humana normal a 10%. Encha o tubo da bomba de administração e coloque de parte até que a hialuronidase humana recombinante tenha sido administrada. • Se for necessário mais de um frasco para uma dose completa, perfure os frascos seguintes após a administração total do primeiro frasco. 	
<p>9. Prepare a bomba: Siga as instruções do fabricante para preparar a bomba.</p>	
<p>10. Prepare o local de perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escolha o(s) local(ais) de perfusão no abdômen médio a superior ou nas coxas. Veja na imagem as possíveis localizações do local de perfusão. <ul style="list-style-type: none"> o Selecione locais em lados opostos do corpo, caso tenha recebido instruções para perfundir em dois locais para doses superiores a 600 ml. • Evite áreas ósseas, vasos sanguíneos visíveis, cicatrizes e quaisquer áreas de inflamação ou infecção. • Alterne os locais de perfusão escolhendo lados opostos do corpo nas perfusões seguintes. • Em caso de indicação pelo seu profissional de saúde, limpe o(s) local(ais) de perfusão com uma compressa embebida em álcool. Deixe secar (durante pelo menos 30 segundos). 	
<p>11. Insira a agulha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire a proteção da agulha. Segure e aperte firmemente pelo menos 2 a 2,5 cm de pele entre dois dedos. • Insira a agulha na totalidade até às abas da agulha com um movimento rápido na direção da pele a um ângulo de 90 graus. As abas da agulha devem pousar horizontalmente na pele. • Fixe a agulha no lugar com adesivo esterilizado. • Repita este passo se tiver um segundo local de perfusão. 	<p>ângulo de 90° com a pele</p> 

<p>12. Antes de iniciar a perfusão, confirme o posicionamento correto da agulha, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde.</p>	
<p>13. Fixe a agulha à pele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixe a(s) agulha(s) no lugar colocando um penso limpo esterilizado sobre a agulha. • Verifique pontualmente o(s) local(ais) de perfusão ao longo da perfusão para detetar eventuais deslocamentos ou fugas. 	
<p>14. Administre primeiro a perfusão de hialuronidase humana recombinante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pressione lentamente o êmbolo da seringa mais pequena com a hialuronidase humana recombinante a uma velocidade inicial por local de perfusão de aproximadamente 1 a 2 ml por minuto e aumente conforme tolerado. • Se utilizar uma bomba, prepare-a para perfundir a hialuronidase humana recombinante a uma velocidade inicial por local de perfusão de 60 a 120 ml/hora e aumente conforme tolerado. 	
<p>15. Administre a imunoglobulina humana normal a 10%: Depois da perfusão do conteúdo completo da seringa mais pequena (hialuronidase humana recombinante), remova a seringa do conector do conjunto de agulha. Ligue o tubo da bomba ou a seringa maior que contém imunoglobulina humana normal a 10% ao conjunto de agulha. Administre a imunoglobulina humana normal a 10% utilizando uma bomba, às velocidades prescritas pelo seu profissional de saúde, e inicie a perfusão.</p>	
<p>16. Quando a perfusão estiver completa, enxague o tubo da bomba de acordo com as instruções do seu profissional de saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em caso de indicação pelo seu profissional de saúde, ligue um saco de soro fisiológico ao tubo da bomba/conjunto de agulha para empurrar a imunoglobulina humana normal a 10% até às abas da agulha. 	
<p>17. Remova o conjunto de agulha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remova o conjunto de agulha soltando o penso em todas as extremidades. • Puxe as abas da agulha para cima e para fora. • Pressione suavemente uma gaze pequena sobre o local da agulha e cubra com um curativo de proteção. • Coloque a(s) agulha(s) no recipiente para material cortante. <ul style="list-style-type: none"> o Elimine o recipiente para material cortante de acordo com as instruções fornecidas juntamente com o recipiente ou contacte o seu profissional de saúde. 	

<p>18. Registre a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remova o rótulo destacável do frasco de HyQvia, que tem o número de lote do medicamento e a data de validade, e coloque o rótulo no seu diário de tratamento/livro de registo. • Escreva a data, a hora, a dose, o(s) local(ais) de perfusão (para ajudar na alternância de locais) e quaisquer reações após cada perfusão. • Deite fora qualquer porção não utilizada do medicamento no frasco e os materiais descartáveis conforme recomendado pelo seu profissional de saúde. • Faça o acompanhamento com o seu médico, conforme indicado. 	
---	--

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis, tais como dores de cabeça, arrepios ou dores no corpo, podem ser minimizados ao diminuir a velocidade de perfusão.

Efeitos indesejáveis graves

A perfusão de medicamentos como HyQvia pode resultar ocasionalmente em reações alérgicas graves, mas raras. Pode sofrer uma queda súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático. Os médicos estão cientes destes possíveis efeitos indesejáveis e irão monitorizá-lo durante e após as primeiras perfusões.

Os sinais ou sintomas típicos incluem: sensação de atordoamento, tonturas ou desmaio, erupção cutânea e comichão, inchaço na boca ou garganta, dificuldade em respirar, sibilos, frequência cardíaca anormal, dor no peito, cianose (coloração azulada) dos lábios ou dos dedos das mãos e dos pés, visão turva.

- Informe o seu médico ou enfermeiro de imediato, se notar algum destes sinais durante a perfusão.
- Quando utilizar HyQvia em casa, deve efetuar a perfusão na presença de uma pessoa responsável designada que o ajude a estar atento às reações alérgicas, interrompa a perfusão e procure ajuda, se necessário.
- Consulte também a secção 2 deste folheto sobre o risco de reações alérgicas e a utilização de HyQvia em casa.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 perfusões):

Dor no local de perfusão, incluindo desconforto ligeiro a moderado e sensibilidade. Geralmente, estas reações desaparecem em poucos dias.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 perfusões):

Reações no local de perfusão: incluem rubor, inchaço, comichão, endurecimento e erupção cutânea no local de perfusão. Geralmente, estas reações desaparecem em poucos dias. Dor de cabeça, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, dor muscular ou das articulações, dor no peito, febre, sensação de fraqueza ou mal-estar.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 perfusões):

Arrepios, enxaqueca, aumento da tensão arterial, tonturas, inchaço abdominal, erupção cutânea/erupção cutânea alérgica/rubor, comichão, dor no peito, nos braços e/ou nas pernas, inchaço

genital (resultante do crescimento do inchaço do local de perfusão), inchaço das pernas, dos pés e dos tornozelos, análises ao sangue positivas quanto à presença de anticorpos.

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Hipersensibilidade, estado gripal, fuga do local de perfusão, inflamação do tecido que envolve o cérebro (meningite asséptica).

Efeitos indesejáveis observados com medicamentos semelhantes

Os efeitos indesejáveis que se seguem foram observados na perfusão de medicamentos semelhantes à imunoglobulina humana normal a 10% administrados sob a pele (por via subcutânea). Apesar de, até ao momento, não se terem observado estes efeitos indesejáveis com HyQvia, é possível que ocorram numa pessoa que utilize HyQvia:

Tremores, formigueiro oral, batimento cardíaco rápido, reações alérgicas, afrontamentos ou palidez, sensação de frio nas mãos ou nos pés, falta de ar, inchaço da face, transpiração excessiva, rigidez muscular, alterações nas provas da função do fígado (alaninaminotransferase aumentada).

Os efeitos indesejáveis raros que se seguem foram observados em doentes tratados com medicamentos semelhantes à imunoglobulina humana normal a 10% administrados numa veia (por via intravenosa). Estas reações não foram observadas com HyQvia, mas existe uma pequena possibilidade de ocorrência numa pessoa que utilize HyQvia:

Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos (reações tromboembólicas) levando a ataque do coração, AVC, bloqueio das veias profundas ou dos vasos sanguíneos que abastecem o pulmão (embolia pulmonar), insuficiência ou afeção do rim, destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar HyQvia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Não agitar.

Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que as soluções estão turvas ou que apresentam partículas ou sedimentos.

Depois da abertura, elimine quaisquer soluções não utilizadas nos frascos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de HyQvia

HyQvia é uma unidade de frasco para injetáveis duplo que contém:

- uma solução de hialuronidase humana recombinante (passo 1 de HyQvia/perfundir em primeiro lugar); e
- uma solução de imunoglobulina humana normal a 10% (passo 2 de HyQvia/perfundir em segundo lugar).

O conteúdo de cada frasco encontra-se descrito abaixo:

1. Hialuronidase humana recombinante

Este frasco contém hialuronidase humana recombinante.

Os outros componentes são cloreto de sódio, fosfato de sódio, albumina humana, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) dissódico, cloreto de cálcio e água para preparações injetáveis (ver também a secção 2, “**HyQvia contém sódio**”).

2. Imunoglobulina humana normal a 10%

Um ml de solução deste frasco contém 100 mg de imunoglobulina humana normal, da qual pelo menos 98% é imunoglobulina G (IgG).

A substância ativa de HyQvia é a imunoglobulina humana normal. Este medicamento contém vestígios de imunoglobulina A (IgA) (no máximo 140 microgramas/ml, 37 microgramas em média).

Os outros componentes deste frasco são glicina e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de HyQvia e conteúdo da embalagem

HyQvia é fornecido numa embalagem contendo:

- um frasco de vidro de hialuronidase humana recombinante; e
- um frasco de vidro de imunoglobulina humana normal a 10%.

A hialuronidase humana recombinante é uma solução transparente e incolor.

A imunoglobulina humana normal a 10% é uma solução transparente e incolor ou amarela pálida.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

Fabricante:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.