

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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.

### Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

Un mL contiene:

Ialuronidasi umana ricombinante. 160 unità

Un flaconcino da 1,25 mL contiene: 200 unità di ialuronidasi umana ricombinante

Un flaconcino da 2,5 mL contiene: 400 unità di ialuronidasi umana ricombinante

Un flaconcino da 5 mL contiene: 800 unità di ialuronidasi umana ricombinante

Un flaconcino da 10 mL contiene: 1 600 unità di ialuronidasi umana ricombinante

Un flaconcino da 15 mL contiene: 2 400 unità di ialuronidasi umana ricombinante

### Eccipienti con effetti noti:

- Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

L'rHuPH20 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.

IG 10% è una soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro. La soluzione ha un pH compreso tra 4,6 e 5,1 e un'osmolalità compresa tra 240 e 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 è una soluzione limpida e incolore. La soluzione ha un pH compreso tra 6,5 e 8,0 e un'osmolalità compresa tra 290 e 350 mOsmol/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

HyQvia è indicato per la terapia sostitutiva negli adulti, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID, *primary immunodeficiency*) con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).
- Immunodeficienze secondarie (SID, *secondary immunodeficiency*) in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF, *proven specific antibody failure*)\* o livello sierico di IgG < 4 g/L.

\*PSAF = mancato aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG in risposta ai vaccini con antigeni polisaccaridici e polipeptidici di pneumococco.

Terapia immunomodulante negli adulti, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) in:

- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con IVIg.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'immunodeficienza/CIDP.

Il medicinale deve essere somministrato per via sottocutanea (SC). La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

Può essere necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in funzione della risposta farmacocinetica (PK) e clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso. I seguenti schemi posologici vengono indicati come linea guida.

#### Posologia

##### Terapia sostitutiva in PID

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

La dose necessaria per conseguire un livello minimo di 6 g/L è compresa tra 0,4 e 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 di IgG devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni potrebbe essere necessario aumentare la dose e mirare a livelli minimi di IgG 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 endovenose (IVIg)*

Per i pazienti che passano direttamente dalle IVIg o a cui è stata somministrata in precedenza una dose di IVIg documentata, il medicinale deve essere somministrato alla stessa dose e alla stessa frequenza del trattamento endovenoso precedente a base di IVIg. 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 sottocutanee (SCIg)*

La dose iniziale del medicinale deve essere la stessa del trattamento SCIg, ma può essere corretta per un intervallo di somministrazione di 3 o 4 settimane. La prima infusione deve essere somministrata una settimana dopo l'ultimo trattamento con le immunoglobuline precedenti.

#### Terapia sostitutiva nelle SID

La dose raccomandata è compresa tra 0,2 e 0,4 g/Kg ogni 3-4 settimane.

I livelli minimi di IgG vanno misurati e valutati in associazione con l'incidenza di infezione. La dose va aggiustata come necessario per raggiungere una protezione ottimale contro le infezioni, un aumento può essere necessario nei pazienti con infezione persistente; una riduzione della dose può essere presa in considerazione quando il paziente rimane libero da infezioni.

#### Terapia immunomodulante nella CIDP

Prima di iniziare la terapia, la dose settimanale equivalente deve essere calcolata dividendo la dose pianificata per l'intervallo tra le dosi pianificato in settimane. Il range tipico dell'intervallo di dosaggio per HyQvia è di 3-4 settimane. La dose sottocutanea raccomandata è compresa tra 0,3 e 2,4 g/kg di peso corporeo al mese, somministrata in 1 o 2 sessioni nell'arco di 1 o 2 giorni.

La risposta clinica del paziente deve essere la considerazione primaria nell'aggiustamento della dose. Potrebbe essere necessario adattare la dose per ottenere la risposta clinica desiderata. In caso di peggioramento clinico, la dose può essere aumentata fino al massimo raccomandato di 2,4 g/kg al mese. Se il paziente è clinicamente stabile, possono essere necessarie riduzioni periodiche della dose per osservare se il paziente ha ancora bisogno della terapia con IG.

Si raccomanda un programma di titolazione che consenta un aumento graduale della dose nel tempo (ramp-up) per garantire la tollerabilità del paziente fino al raggiungimento della dose completa. Durante il programma di titolazione, è necessario seguire la dose calcolata di HyQvia e gli intervalli raccomandati tra le dosi per la prima e la seconda infusione. A discrezione del medico curante, nei pazienti che tollerano bene le prime 2 infusioni, le infusioni successive possono essere somministrate aumentando gradualmente le dosi e gli intervalli tra di esse, tenendo conto del volume e del tempo totale di infusione. È possibile prendere in considerazione un programma di titolazione accelerato se il paziente tollera i volumi di iniezione S.C. e le prime 2 infusioni. Dosi inferiori o uguali a 0,4 g/kg possono essere somministrate senza un programma di titolazione, a condizione che il paziente tolleri la dose in modo accettabile.

I pazienti devono assumere dosi stabili\* di IVIg. Prima di iniziare la terapia con il medicinale, la dose settimanale equivalente deve essere calcolata dividendo l'ultima dose di IVIg per l'intervallo di dosi di IVIg in settimane. La dose iniziale e la frequenza di somministrazione sono le stesse del precedente trattamento del paziente con IVIg. L'intervallo tipico di somministrazione nella sperimentazione clinica per HyQvia era di 4 settimane. Per i pazienti con somministrazione di IVIg meno frequente (superiore a 4 settimane), l'intervallo di somministrazione può essere convertito a 4 settimane mantenendo la stessa dose mensile equivalente di IgG.

Come mostrato nella tabella seguente, la dose settimanale calcolata (1<sup>a</sup> infusione) deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima infusione di IVIg. Una settimana dopo la prima dose, deve essere somministrata la successiva dose settimanale equivalente (2<sup>a</sup> infusione). Un programma di titolazione può richiedere fino a 9 settimane (Tabella 1), a seconda dell'intervallo tra le somministrazioni e della tollerabilità.

*\*(Variazioni nell'intervallo di somministrazione fino a  $\pm 7$  giorni o una quantità di dose equivalente mensile fino a  $\pm 20\%$  tra le infusioni di IgG del soggetto sono considerate indicative di una dose stabile.)*

**Tabella 1: Programma raccomandato di titolazione della dose delle infusioni da IVIg a HyQvia**

Settimana*	Numero di infusione	Intervallo di somministrazione	Esempio per 100 g ogni 4 settimane
1	<i>Nessuna infusione</i>		
2	1 <sup>a</sup> infusione	Dose ogni settimana	25 g
3	2 <sup>a</sup> infusione	Dose ogni settimana	25 g
4	3 <sup>a</sup> infusione	Dose ogni 2 settimane	50 g
5	<i>Nessuna infusione</i>		
6	4 <sup>a</sup> infusione	Dose ogni 3 settimane	75 g
7	<i>Nessuna infusione</i>		
8	<i>Nessuna infusione</i>		
9	5 <sup>a</sup> infusione	Dose ogni 4 settimane	100 g (dose completa raggiunta)

*\*La 1<sup>a</sup> infusione inizia 2 settimane dopo l'ultima dose di IVIg.*

In un dato giorno di infusione, il volume massimo di infusione non deve superare 1 200 mL per i pazienti di peso  $\geq 40$  kg o 600 mL per  $< 40$  kg. Supponendo che il limite massimo di dose giornaliera sia superato o che il paziente non riesca a tollerare il volume di infusione, la dose può essere somministrata nell'arco di più giorni, in dosi divise con un intervallo di 48-72 ore tra le dosi, per consentire l'assorbimento del liquido di infusione nelle sedi di infusione. La dose può essere somministrata in massimo 3 siti di infusione con un volume massimo di infusione di 600 mL per sito (o in base al volume tollerato). Se si utilizzano tre siti, il massimo è di 400 mL per sito.

### Popolazione pediatrica

#### *Terapia sostitutiva*

Lo schema posologico per i bambini e gli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) è lo stesso degli adulti. Il dosaggio si basa sul peso corporeo e viene aggiustato in funzione dell'esito clinico. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

## *Terapia immunomodulante*

Lo schema posologico per i bambini e gli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) è lo stesso degli adulti. Il dosaggio si basa sulla dose settimanale equivalente calcolata e viene aggiustato in funzione dell'esito clinico. 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.**

Ciascun flaconcino di IG 10% è fornito con la corrispondente e appropriata quantità di rHuPH20 (vedere paragrafo 6.5). Deve essere somministrato l'intero contenuto del flaconcino di rHuPH20 indipendentemente dal fatto che sia somministrato o meno l'intero contenuto del flaconcino di IG 10%.

I 2 componenti del medicinale devono essere somministrati in sequenza attraverso lo stesso ago per uso sottocutaneo, partendo da rHuPH20 seguita dall'IG 10%.

Esempio: al paziente vengono prescritti 110 grammi (g) di HyQvia: ciò richiederà 3 flaconcini da 30 g e 1 flaconcino da 20 g per la dose totale di 110 g/100 mL del componente IG 10% di HyQvia. Il volume di rHuPH20 sarà  $(3 \times 15 \text{ mL} + 1 \times 10 \text{ mL}) = 55 \text{ mL}$ . Se la dose di HyQvia è superiore a 120 g, può essere somministrata per più giorni in dosi divise con un intervallo di 48-72 ore tra le dosi, per consentire l'assorbimento del liquido di infusione nelle sedi di infusione.

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 (12 mm o 14 mm) e/o di più sedi di infusione. Qualsiasi cambiamento di dimensione dell'ago deve essere supervisionato dal medico curante.

### Trattamento domiciliare

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 o alla persona che assiste il 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 somministrato in una dose terapeutica intera fino a 3 sedi di infusione e con una frequenza fino a ogni 4 settimane. Regolare la frequenza e il numero delle sedi di infusione considerando volume, tempo complessivo di infusione e 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.

### Infusione assistita da dispositivo

Il componente IG 10% deve essere infuso utilizzando una pompa. 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 di rHuPH20 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.

### Sede di infusione

Le sedi suggerite per l'infusione del medicinale sono l'addome medio e superiore e le cosce. Se si utilizzano 2 sedi di infusione, queste dovranno essere su lati opposti del corpo. Se si utilizzano tre sedi

di infusione, queste dovranno essere ad almeno 10 cm di distanza tra loro. 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. Praticare l'infusione in una sede distante almeno 5 cm dall'ombelico.

### Velocità di infusione

Si raccomanda di somministrare rHuPH20 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 rHuPH20 a una velocità di 1-2 mL/minuto (o da 60 mL/ora a 120 mL/ora) per sede d'infusione o come tollerato. Entro 10 minuti da rHuPH20, iniziare l'infusione della dose completa per sede di IG 10% attraverso lo stesso ago sottocutaneo.

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

**Tabella 2: Velocità di infusione raccomandate per IG 10% per sede di infusione**

Intervallo/minuti	Soggetti < 40 kg		Soggetti ≥ 40 kg	
	Prime 2 infusioni (mL/ora/sede di infusione)	2-3 infusioni successive (mL/ora/sede di infusione)	Prime 2 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 sulla manipolazione e preparazione del medicinale prima della somministrazione, 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 a rHuPH20.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

## Precauzioni per l'uso

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 SCIg 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 un paziente è ad alto rischio di reazioni allergiche, il medicinale 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, respiro sibilante 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 ipersensibilità severa all'immunoglobulina umana, questa informazione va riportata nelle cartelle cliniche del paziente.

### Ipersensibilità a rHuPH20

Qualsiasi sospetto di reazioni allergiche o anafilattoidi successive alla somministrazione di rHuPH20 richiede l'immediata interruzione dell'infusione e la somministrazione, se necessaria, di un trattamento medico standard.

### Immunogenicità di rHuPH20

In pazienti sottoposti alla somministrazione di HyQvia in studi clinici è stato segnalato lo sviluppo di anticorpi non neutralizzanti e anticorpi neutralizzanti nei confronti di rHuPH20. Esiste la possibilità che tali anticorpi esprimano una reattività crociata con la ialuronidasi 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 (vedere paragrafo 4.8).

### 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 di utilizzare le 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 trombofilici 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.

### Sindrome da meningite asettica (AMS)

È stata segnalata sindrome da meningite asettica in associazione con il trattamento a base di IVIg e SCIG; 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 pleiocitosi 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 IVIg 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.

#### 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 di rHuPH20) 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.

#### Contenuto di sodio

Il componente IG 10% è essenzialmente senza sodio. rHuPH20 contiene la seguente quantità (mg) di sodio per flaconcino:

1,25 mL contengono 5,0 mg di sodio  
2,5 mL contengono 10,1 mg di sodio  
5 mL contengono 20,2 mg di sodio  
10 mL contengono 40,3 mg di sodio  
15 mL contengono 60,5 mg di sodio

Il contenuto equivale allo 0,25-3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### 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.

Nove donne mai trattate con HyQvia sono state arruolate in un Registro di Gravidanze post-autorizzativo di tipo prospettico, non controllato e multicentrico (Studio 161301). Delle 8 gravidanze con esiti noti, sono stati registrati 8 bambini nati vivi con indici di APGAR normali. Non sono state specificate complicanze nel travaglio o durante il parto. Non sono stati segnalati eventi avversi correlati a questo medicinale. Quattro (4) madri sono state sottoposte a test per la ricerca di anticorpi neutralizzanti o leganti anti-rHuPH20 e non è stato individuato alcun anticorpo.

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 rHuPH20 sono stati condotti studi di tossicologia dello sviluppo e della riproduzione nel topo e nel coniglio. Agli anticorpi anti-rHuPH20 non erano associate reazioni avverse sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale. Durante questi studi, gli anticorpi materni anti-rHuPH20 sono stati trasferiti alla prole nell'utero. Al momento non sono noti gli effetti degli anticorpi anti-rHuPH20 presenti in questo medicinale sull'embrione umano o sullo sviluppo fetale umano (vedere paragrafo 5.3).

### 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. Un neonato nel Registro di Gravidanze (Studio 161301) è stato allattato al seno. Tutti gli eventi avversi sono stati riportati come non correlati al trattamento con HyQvia precedente o attuale.

### Fertilità

Attualmente non sono disponibili dati sulla sicurezza clinica di questo medicinale 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 di rHuPH20 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**

La capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari può essere compromessa da alcune reazioni avverse, ad esempio capogiri (vedere paragrafo 4.8) associate a questo medicinale. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere che queste si risolvano prima di guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto 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, stanchezza, nausea e piressia, per la maggior parte di intensità da lieve a moderata.

##### *IG 10%*

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 di IVIg e SCIg sono state osservate reazioni tromboemboliche quali infarto miocardico, ictus, embolia polmonare e trombosi venosa profonda.

##### *rHuPH20*

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante l'uso post-marketing di rHuPH20 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 rHuPH20*

Un totale di 13 soggetti su 83 partecipanti allo studio clinico principale sulla PID hanno sviluppato un anticorpo in grado di legarsi alla rHuPH20 almeno una volta durante lo studio. Questi anticorpi non erano in grado di neutralizzare rHuPH20. 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 rHuPH20 non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza o della gravità delle reazioni avverse.

Un totale di 16 pazienti su 132 che hanno ricevuto rHuPH20 ha sviluppato anticorpi leganti anti-rHuPH20 almeno una volta negli studi CIDP che includevano 196 anni-paziente di follow-up. Un soggetto presentava anticorpi neutralizzanti transitori a una singola misurazione per un periodo di follow-up di 3 anni. Non sono stati identificati problemi di efficacia o sicurezza con il verificarsi della positività agli anticorpi neutralizzanti.

Per la sicurezza relativa agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

#### 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 PID trattati con 3 202 infusioni e in 2 studi clinici (161403 e 161505) in 100 pazienti con CIDP trattati con 3 188 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), 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). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) vengono selezionate in base alla valutazione dello sponsor. Tutte le occorrenze di una ADR (durante o dopo la prima dose) sono presentate nella tabella, indipendentemente dalla relazione valutata dallo sperimentatore. A scopo di analisi, alcuni termini preferiti sono stati compressi.

**Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) per infusione segnalate nei pazienti trattati con HyQvia negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing, tasso di segnalazione per paziente o per infusione. Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) per infusione segnalate nei pazienti trattati con HyQvia negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing.**

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Reazioni avverse al farmaco	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Infezioni ed infestazioni	Meningite asettica	Non nota	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Comune
	Capogiro	Comune	Non comune
	Emicrania	Comune	Non comune
	Tremore	Comune	Non comune
	Parestesia	Comune	Non comune
	Accidente cerebrovascolare e ictus ischemico	Non comune	Raro
Patologie cardiache	Tachicardia sinusale e tachicardia	Comune	Non comune
Patologie vascolari	Pressione arteriosa aumentata e ipertensione	Molto comune	Non comune
	Ipotensione	Comune	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune	Raro
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune	Comune
	Dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolorabilità addominale	Molto comune	Comune
	Diarrea	Molto comune	Non comune

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco</b>	<b>Frequenza per paziente</b>	<b>Frequenza per infusione</b>
	Vomito	Molto comune	Non comune
	Distensione addominale	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Comune	Comune
	Prurito	Comune	Non comune
	Eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea papulare	Comune	Non comune
	Orticaria	Comune	Non comune
	Mialgia	Comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune	Non comune
	Fastidio agli arti e dolore alle estremità	Comune	Non comune
	Dolore dorsale	Comune	Non comune
	Rigidità articolare	Non comune	Non comune
	Dolore toracico muscolo-scheletrico	Comune	Non comune
	Dolore inguinale	Comune	Raro
	Emosiderinuria	Comune	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	• Reazioni locali (totali)	Molto comune	Molto comune
	- Fastidio in sede di infusione, dolore in sede di infusione, dolore in sede di iniezione, dolore in sede di puntura e dolorabilità	Molto comune	Comune
	- Eritema in sede di infusione ed eritema in sede di iniezione	Molto comune	Comune
	- Edema in sede di infusione, edema in sede di iniezione, tumefazione in sede di infusione, tumefazione in sede di iniezione e tumefazione (locale)	Molto comune	Comune
	- Prurito in sede di infusione, prurito in sede di iniezione, prurito in sede di puntura e prurito vulvovaginale	Molto comune	Comune
	- Reazione correlata all'infusione	Comune	Non comune
	- Lividi in sede di infusione, lividi in sede di iniezione, ematoma in sede di infusione, ematoma in sede di iniezione, emorragia in sede di infusione e lividi in sede di puntura del vaso	Comune	Non comune
	- Reazione in sede di infusione, reazione in sede di iniezione e reazione in sede di puntura	Comune	Non comune
	- Massa in sede di infusione, massa in sede di iniezione e nodulo in sede di infusione	Comune	Non comune
	- Alterazione del colore in sede di infusione	Comune	Non comune
	- Eruzione cutanea in sede di infusione ed eruzione cutanea in sede di iniezione	Comune	Non comune
	- Indurimento della sede di infusione e indurimento della sede di iniezione	Comune	Non comune
	- Calore nella sede di infusione	Comune	Raro

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco</b>	<b>Frequenza per paziente</b>	<b>Frequenza per infusione</b>
	- Parestesia in sede di infusione e parestesia in sede di iniezione	Comune	Raro
	- Infiammazione in sede di infusione	Comune	Raro
	- Sensazione di caldo e piressia	Molto comune	Comune
	- Perdita in sede di infusione	Non nota	Non nota
	- Malattia simil-influenzale	Non nota	Non nota
	Astenia, stanchezza, letargia e malessere	Molto comune	Comune
	Brividi	Comune	Non comune
	Edema, edema periferico e gonfiore (sistemico)	Comune	Non comune
	Edema localizzato, tumefazione periferica ed edema cutaneo	Comune	Non comune
	Edema gravitazionale, edema genitale, tumefazione dello scroto e tumefazione vulvovaginale	Comune	Non comune
	Sensazione di bruciore	Non comune	Non comune
	Iperidrosi	Comune	Raro
Esami diagnostici	Test di Coombs diretto positivo e test di Coombs positivo	Comune	Raro

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Le reazioni locali più comuni osservate durante gli studi clinici principali comprendono dolore in sede di infusione, eritema in sede di infusione ed edema in sede di infusione. La maggior parte delle reazioni locali è stata di gravità lieve e autolimitata. Negli studi sulla PID, 2 casi di reazioni avverse localizzate sono stati gravi (dolore in sede di infusione e tumefazione in sede di infusione) e negli studi sulla CIDP 4 casi sono stati gravi (stravaso in sede di infusione, infiammazione in sede di infusione, prurito in sede di infusione e reazione in sede di infusione). Negli studi sulla PID, si sono verificati 2 casi di edema genitale transitorio, uno considerato severo, determinati dalla diffusione del medicinale dalla sede di infusione nell'addome. Negli studi sulla CIDP si è verificato un lieve caso di edema genitale (tumefazione del pene). Non sono state osservate alterazioni cutanee che non si siano risolte durante lo studio clinico.

#### Popolazione pediatrica

##### *PID*

Nello studio pivotale 160603, 2 dei 24 pazienti pediatrici mostravano livelli totali di anticorpi anti-rHuPH20 pari o superiori a 1:160. Nessuno aveva anticorpi neutralizzanti.

Uno studio prospettico multicentrico di fase 4 in Europa ha valutato 42 soggetti pediatrici (età compresa tra 2 e <18 anni) che avevano ricevuto una precedente terapia con immunoglobuline (Studio 161504). Non sono stati identificati nuovi problemi relativi alla sicurezza. Nessun soggetto era positivo (titolo  $\geq 160$ ) per gli anticorpi leganti anti-rHuPH20. HyQvia è risultato sicuro e tollerabile tra i soggetti pediatrici (da 2 a <18 anni) con PIDD (sindromi da immunodeficienza primaria).

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.

## *CIDP*

HyQvia non è stato valutato in studi clinici nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) con CIDP.

### 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 riportato nell'allegato V.

## **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: J06BA01

#### Meccanismo d'azione

Il componente IG 10% esercita l'effetto terapeutico di questo medicinale. rHuPH20 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 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. Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è completamente chiarito ma include effetti immunomodulatori.

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. rHuPH20 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

### *PID*

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 questo medicinale a intervalli di 3 o 4 settimane per un totale di 12 mesi (dopo un breve periodo di titolazione). La dose 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 3 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.

#### *CIDP*

##### *Studio 161403 (ADVANCE-1):*

In uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, 132 soggetti adulti con CIDP sono stati sottoposti a valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della tollerabilità di HyQvia come terapia di mantenimento per prevenire le ricadute, che consente l'autoinfusione di una dose terapeutica totale ogni 2-4 settimane. Lo studio ha arruolato soggetti di età  $\geq 18$  anni (maschi o femmine) al momento dello screening, che avevano una diagnosi documentata di CIDP definita o probabile secondo i criteri 2010 delle European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS). Tutti i soggetti idonei avevano risposto al trattamento con IgG in passato (risoluzione parziale o completa dei sintomi e dei deficit neurologici) ed erano trattati con una dose stabile di IVIg all'interno dell'intervallo di dose equivalente a una dose mensile cumulativa compresa da 0,4 a 2,4 g/kg di peso corporeo somministrata per via endovenosa per almeno 12 settimane prima dello screening. L'endpoint primario era la percentuale di soggetti che hanno manifestato una ricaduta, definita come un aumento di  $\geq 1$  punto rispetto al punteggio basale precedente al trattamento s.c. in 2 punteggi di disabilità consecutivi aggiustati sulla scala Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment (INCAT) ottenuti a meno di sette giorni di distanza.

L'analisi dell'endpoint primario, impiegando adeguate strategie post-hoc per gestire eventi intercorrenti e valori degli esiti mancanti, utilizzando l'imputazione multipla, ha rivelato un tasso di recidiva del 15,5% (IC al 95%: 8,36; 26,84) nel gruppo HyQvia e 31,7% (IC al 95%: 21,96; 43,39) nel gruppo placebo. La differenza di trattamento era di -16,2 (IC al 95%: -29,92; -1,27), favorendo HyQvia rispetto al placebo.

#### Popolazione pediatrica

##### *PID*

Negli studi pivotali, 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.

Il medicinale è stato valutato in 42 soggetti pediatrici (età compresa tra 2 e <18 anni), in uno studio non controllato multicentrico di fase 4, in soggetti pediatrici che avevano ricevuto una precedente terapia con immunoglobuline. Non sono stati identificati nuovi problemi relativi alla sicurezza in soggetti pediatrici con PID.

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

### CIDP

HyQvia non è stato valutato in studi clinici nei bambini o negli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) con CIDP.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

### PID

I dati farmacocinetici (PK) di HyQvia sono stati valutati in studi clinici (160601, 160602 e 160603) condotti in pazienti con PID di età pari o superiore a 12 anni. I dati ottenuti con gli studi clinici nelle PID 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 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.

**Tabella 4: Parametri farmacocinetici di HyQvia a confronto con la somministrazione per via endovenosa di IG 10%**

<b>Parametro</b>	<b>HyQvia Mediana (IC al 95%) N=60</b>	<b>IVIg 10% EV Mediana (IC al 95%) N=68</b>
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)

### CIDP

Il profilo farmacocinetico completo di HyQvia non è stato valutato nello studio clinico (161403) in pazienti con CIDP di età pari o superiore a 18 anni. Durante lo studio sono stati valutati solo i livelli sierici minimi di IgG totali. Complessivamente, durante i periodi di trattamento con HyQvia, i livelli

sierici minimi di IgG totali sono rimasti stabili. Per i soggetti che hanno sviluppato una recidiva e sono passati a IVIg (n=6), anche i livelli minimi sierici medi di IgG totali sono apparsi stabili durante i periodi di trattamento con HyQvia o IVIg.

I livelli sierici minimi mediani di IgG totali nella CIDP erano circa del 40% maggiori rispetto alla PID.

### Popolazione pediatrica

#### *PID*

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

#### *CIDP*

HyQvia non è stato valutato in studi clinici nei bambini o negli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) con CIDP.

### **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 di rHuPH20. Non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità nel topo, nel coniglio e nella scimmia cynomolgus esposti ad anticorpi che si legano a rHuPH20 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 a rHuPH20.

## **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 proteggerli 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).

Confezione:

Un flaconcino di IG 10% e un flaconcino di rHuPH20 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 medicinale 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. rHuPH20 è una soluzione limpida e incolore.

Questo medicinale è composto da 2 flaconcini. Prima della somministrazione entrambi 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 sfiato per estrarre rHuPH20 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 rHuPH20, prima della somministrazione IG 10% e/o rHuPH20 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**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)  
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio (ove applicabile) o dell'utilizzo di HyQvia in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

I materiali educazionali sono volti a garantire l'appropriata sequenza di somministrazione di HyQvia e dei suoi eccipienti, per mitigare il rischio di errore di somministrazione del farmaco nei pazienti che partecipano alla somministrazione domiciliare.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato Membro in cui HyQvia è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che dovrebbero utilizzare HyQvia abbiano accesso a/ricevano il seguente materiale educazionale:

- **Materiale educazionale per il medico**
- **Pacchetto informativo per il paziente**

**Materiale educazionale per il medico:**

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Guida per gli operatori sanitari

**Guida per gli operatori sanitari:**

- Informazioni su HyQvia, inclusa l'indicazione approvata secondo l'RCP.
- Descrizione dettagliata delle procedure di somministrazione per l'infusione di HyQvia con una pompa a siringa temporizzata e con una pompa per infusione peristaltica con punti da enfatizzare con il paziente in ogni fase del processo.
  - Corretta preparazione e somministrazione di HyQvia (ossia, infusione del flaconcino di ialuronidasi umana (HY) ricombinante prima del flaconcino di immunoglobulina (IG) umana normale al 10%)
  - Modalità asettica da seguire
  - Identificazione dei primi segni e sintomi di potenziali eventi avversi (es. reazioni locali a livello della sede di infusione, reazioni di ipersensibilità di tipo allergico) e misure da adottare in caso di reazioni, compreso quando contattare l'operatore sanitario
- Ai pazienti e/o alle persone che assistono i pazienti verrà chiesto di dimostrare all'operatore sanitario che li sta istruendo che possono somministrare HyQvia con successo. Le tecniche corrette devono essere riviste a intervalli regolari.
- L'importanza di segnalare reazioni avverse quali reazioni correlate all'infusione e reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

**Il pacchetto informativo per il paziente:**

- Foglio informativo per il paziente
- Una guida per il paziente/le persone che assistono il paziente
- Un diario del paziente
- **Guida per il paziente/le persone che assistono il paziente:**
  - Una descrizione dettagliata, passo dopo passo, della corretta tecnica di preparazione e somministrazione per l'infusione di HyQvia.



- Descrizione dettagliata per l'autosomministrazione, l'infusione di HyQvia con una pompa a siringa temporizzata e con una pompa per infusione peristaltica.
  - Una descrizione dei potenziali rischi associati all'uso di HyQvia, vale a dire: reazioni locali a livello della sede di infusione e reazioni di ipersensibilità di tipo allergico (segni e sintomi).
  - Raccomandazioni per la gestione dei possibili eventi avversi associati al trattamento con HyQvia e quando contattare l'operatore sanitario.
  - Importanza della segnalazione di eventuali eventi avversi e istruzioni su come segnalarli.
  - La funzionalità del sito Web prevede animazioni cliccabili per guidare i pazienti attraverso la sequenza di somministrazione.
- **Diario del paziente:**
    - Verrà fornito un registro delle infusioni per documentare l'ora, la data, la dose, la posizione della sede di infusione e le eventuali reazioni sperimentate dal paziente.
    - Il registro delle infusioni includerà anche una descrizione delle precauzioni necessarie per ridurre al minimo i potenziali eventi avversi associati all'uso di HyQvia.
    - Il registro delle infusioni contribuirà ad agevolare il regolare monitoraggio dello stato di salute del paziente e eventuali discussioni con l'operatore sanitario.