

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală..... 200 mg
(puritate: cel puțin 98% este imunoglobulină tip G (IgG))

Flacoane

Fiecare flacon cu 5 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 1 g

Fiecare flacon cu 10 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 2 g

Fiecare flacon cu 20 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 4 g

Fiecare flacon cu 50 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 10 g

Seringi preumplute

Fiecare seringă preumplută cu 5 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 1 g

Fiecare seringă preumplută cu 10 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 2 g

Fiecare seringă preumplută cu 20 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 4 g

Fiecare seringă preumplută cu 50 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 10 g

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

IgG₁69%

IgG₂26%

IgG₃3 %

IgG₄2 %

Conținutul maxim de IgA este de 50 micrograme/ml.

Produsă din plasmă de la donatori umani.

Excipienți cu efect cunoscut

Hizentra conține aproximativ 250 mmol/l (interval: 210 până la 290) de L-prolină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă subcutanată.

Soluția este limpede, de culoare galben pal sau brun deschis.

Hizentra are o osmolalitate aproximativă de 380 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție pentru adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară cu afectare a sintezei de anticorpi (vezi pct. 4.4).

- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care prezintă infecții severe sau recurente, ineficacitate a tratamentului antimicrobian și fie anomalii specifice dobândite ale anticorpilor (PSAF)*, fie valori serice IgG < 4g/l.

*PSAF= eșecul creșterii de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi IgG la vaccinurile pneumococice polizaharidice și polipeptidice.

Terapia imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani):

- Hizentra este indicat pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie demielinizantă cronică inflamatorie (CIDP) ca terapie de întreținere după stabilizare cu IVIg.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza și schema de dozaj depind de indicație.

Terapia trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul imunodeficienței/CIDP cu SCIG.

Doze

Adulți și copii (0-18 ani)

Terapia de substituție

Medicamentul trebuie administrat pe cale subcutanată.

În terapia de substituție este posibil să fie necesar ca doza administrată să fie ajustată individual, în funcție de evoluția clinică și concentrațiile plasmatice minime ale IgG înainte de administrare următoarei doze. Următoarele scheme de dozaj au caracter orientativ.

Schema de dozaj trebuie să determine obținerea unei concentrații minime a IgG (măsurate înainte de următoarea doză) de cel puțin 6 g/l sau să se încadreze în limita normală de referință în funcție de vârstă. Este posibil să fie necesară o doză de încărcare de cel puțin 0,2-0,5 g/kg corp (1,0 până la 2,5 ml/kg corp). Poate fi necesară divizarea acesteia pe parcursul mai multor zile. După ce au fost obținute concentrații la starea de echilibru de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate pentru a atinge o doză lunară cumulativă de aproximativ 0,4 până la 0,8 g/kg corp (2,0 până la 4,0 ml/kg corp). Este posibil ca fiecare doză unică să fie injectată în diferite locuri anatomice.

Concentrațiile minime trebuie măsurate și evaluate în relație cu răspunsul clinic al pacientului. În funcție de răspunsul clinic (de exemplu incidența infecțiilor), poate fi luată în considerare ajustarea dozei și/sau a intervalului între administrări pentru a atinge concentrații plasmatice minime mai mari.

Terapia imunomodulatoare la CIDP

Terapia cu Hizentra este inițiată la o săptămână după ultima perfuzie IVIg. Doza subcutanată recomandată este de 0,2 până la 0,4 g/kg greutate corporală pe săptămână administrată în 1 sau 2 sesiuni în decurs de 1 sau 2 zile consecutive. Doza subcutanată inițială poate fi o conversie de 1:1 din doza anterioară IVIG (calculată ca doză săptămânală).

De exemplu, o doză de 1 g/kg IVIG administrată la fiecare 3 săptămâni s-ar transforma într-o doză Hizentra săptămânală de 0,33 g/kg.

Doza săptămânală poate fi împărțită în doze mai mici și administrată de numărul dorit de ori pe săptămână. Pentru administrarea la fiecare două săptămâni, dublați doza săptămânală de Hizentra.

Este posibil ca doza să fie adaptată pentru a obține răspunsul clinic dorit. Reacția clinică individuală a pacientului trebuie să fie principala atenție în ajustarea dozei. În caz de deteriorare clinică, doza poate fi crescută la doza maximă recomandată de 0,4 g/kg săptămânal.

Terapia de întreținere Hizentra în CIDP nu a fost studiată pentru perioade mai lungi de 18 luni. Se individualizează durata oricărui tratament care depășește 18 luni, pe baza răspunsului pacientului și a necesității unei terapii continue.

Eficacitatea Hizentra a fost demonstrată în comparație cu placebo după trecerea de la imunoglobuline intravenoase (IVIG). Date comparative directe pentru Hizentra versus IVIG nu sunt disponibile. Vă rugăm să consultați și pct. 5.1.

Copii și adolescenți

Dozele administrate la copii și adolescenți (0-18 ani) nu sunt diferite de cele administrate la adulți deoarece dozele pentru fiecare indicație sunt determinate pe baza greutateii corporale și sunt ajustate în funcție de răspunsul clinic în indicațiile în terapia de substituție.

Hizentra a fost evaluat la 68 subiecți copii cu PID în vârstă de 2 până la 12 ani și 57 adolescenți în vârstă de 12 până la 18 ani. Nu au fost necesare cerințe specifice privind dozele administrate pentru copii și adolescenți pentru a atinge concentrațiile plasmatiche dorite de IgG. Hizentra nu a fost evaluat în studiile clinice la copii și adolescenți cu CIDP care nu au împlinit vârsta de 18 ani

Vârstnici

Deoarece dozele sunt determinate pe baza greutateii corporale și sunt ajustate în funcție de răspunsul clinic al afecțiunilor mai sus menționate, dozele administrate la vârstnici nu sunt considerate a fi diferite de cele administrate la subiecții de la 18 la 65 de ani.

În studiile clinice, Hizentra a fost evaluată la 13 subiecți cu vârsta > 65 ani, cu PID și nu au fost necesare ajustări specifice ale dozei pentru a atinge nivelurile serice de IgG dorite.

În studiile clinice, Hizentra a fost evaluată la 61 subiecți cu vârsta > 65 ani, cu CIDP și nu au fost necesare ajustări specifice ale dozei pentru a se obține rezultatul clinic dorit.

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Tratamentul la domiciliu

Pentru tratamentul la domiciliu injectarea subcutanată trebuie inițiată și monitorizată de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în îndrumarea pacienților privind tratamentul la domiciliu. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să selecteze calea adecvată de injectare (asistată de dispozitiv sau prin apăsare manuală), pe baza situației medicale individuale a pacientului și preferințelor acestuia. Pot fi utilizate dispozitive de injectare adecvate pentru administrarea subcutanată de imunoglobuline. Pacientul sau persoana care îngrijește pacientul trebuie să fie instruiți și învățați în utilizarea dispozitivelor de perfuzie, păstrarea unui jurnal de evidență a tratamentului, recunoașterea și măsurile care trebuie luate în cazul unor reacții adverse severe.

Hizentra poate fi perfuzat în diferite locuri de exemplu, la nivelul abdomenului, coapselor, părții superioare a brațului și/sau părții laterale a șoldului. Se pot utiliza simultan mai multe dispozitive de perfuzare. Cantitatea de medicament perfuzat într-un anumit loc poate varia. La sugari și copii, locul de injectare poate fi schimbat la fiecare 5-15 ml. La adulți pot fi administrate doze de până la 50 ml/loc. Nu există nicio limită pentru numărul de locurile de perfuzare. Locurile de perfuzare trebuie să fie la o distanță de cel puțin 5 cm unul de celălalt.

Viteza de injectare

Hizentra poate fi perfuzat folosind:

- un dispozitiv de perfuzare sau
- prin împingere manuală cu o seringă.

Viteza inițială de injectare recomandată depinde de necesitățile individuale ale pacientului

Dispozitiv-asistat de perfuzare

Rata de perfuzare inițială nu trebuie să depășească 20 ml/oră/loc.

Dacă este bine tolerat (vezi, de asemenea, pct. 4.4), viteza de administrare poate fi crescută treptat la 35 ml/oră și/loc de administrare pentru ulterioarele două injecții. Ulterior, dacă pacientul tolerează injecțiile inițiale cu doza completă per loc și viteza maximă de administrare, poate fi luată în considerare o creștere a vitezei de perfuzare a injecțiilor succesive, conform consimțământului pacientului și pe baza deciziei profesioniștilor din domeniul sănătății.

Injectare manuală prin împingere

Viteza de injectare inițială recomandată nu trebuie să depășească 0,5 ml/min/loc (30 ml/oră/loc). Dacă este bine tolerată (vezi și pct. 4.4), viteza de injectare poate fi crescută până la 2,0 ml/min/loc (120 ml/oră/loc). Ulterior, dacă pacientul tolerează injecțiile inițiale cu doza completă per loc și viteza maximă de perfuzare, poate fi luată în considerare o creștere a vitezei de injectare a injecțiilor succesive, conform consimțământului pacientului și pe baza deciziei profesioniștilor din domeniul sănătății.

Poate fi necesar un ac de calibru 24 sau mai mare (adică un număr mai mic de calibru) pentru a permite pacienților să injecteze la un debit mai mare. Utilizarea unor ace mai mici (de exemplu, un număr mai mare de calibru) poate face mai dificilă împingerea manuală a Hizentra. În cazul administrării cu seringă, medicamentul se poate injecta într-un singur loc. Dacă este necesară administrarea Hizentra cu o seringă suplimentară, trebuie utilizat un nou ac de injecție, steril, iar locul de injectare să fie schimbat.

Dacă o seringă preumplută de Hizentra este utilizată pentru administrarea prin împingere manuală, se recomandă folosirea unei seringi preumplute de 5 ml, 10 ml sau 20 ml.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu hiperprolinemie de tipul I sau II.

Hizentra nu trebuie administrată intravascular.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hizentra se administrează numai pe cale subcutanată. Dacă Hizentra este administrată accidental într-un vas de sânge, pacienții pot intra în șoc.

Viteza de administrare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați atent, iar în timpul administrării trebuie monitorizați atent pentru decelarea apariției oricăror evenimente adverse.

Anumite reacții adverse pot să apară mai frecvent la pacienții cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, atunci când medicamentul conținând imunoglobulină umană normală este schimbat cu altul sau când tratamentul a fost întrerupt pentru o perioadă mai mare de opt săptămâni.

Complicațiile potențiale pot fi adesea prevenite dacă se asigură că pacienții:

- nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală, administrând inițial foarte lent medicamentul (vezi pct. 4.2);
- sunt monitorizați cu atenție, observând orice simptom care poate să apară în timpul administrării. În special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat tratamentul conținând un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare pentru a decela apariția eventualelor reacții

adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

Suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic impune întreruperea imediată a administrării. În caz de șoc trebuie administrat tratamentul medical standard.

Hipersensibilitate

Reacțiile alergice adevărate sunt rare. Acestea pot să apară la pacienții cu anticorpi anti-IgA care trebuie tratați cu precauție deosebită. Pacienții cu anticorpi anti-IgA, la care tratamentul cu medicamente care conțin IgG administrate subcutanat rămâne singura opțiune terapeutică, trebuie tratați cu Hizentra numai sub supraveghere medicală atentă.

Rar, imunoglobulina umană normală poate induce o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală.

Tromboembolism

Utilizarea de imunoglobuline a fost asociată cu evenimente de tromboembolism arterial și venos, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. Trebuie procedat cu prudență la pacienții cu factori de risc preexistenți la evenimente trombotice (cum ar fi vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și antecedente de boli vasculare sau episoade trombotice, pacienți cu boli trombofilice dobândite sau ereditare, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie gravă, pacienții cu afecțiuni care măresc vâscozitatea sângelui). Pacienții trebuie să fie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice, care includ dificultăți de respirație, dureri și umflarea unui membru, deficite neurologice focale și dureri în piept, și li se va cere să-și contacteze medicul imediat după debutul simptomelor. Pacienții trebuie să fie hidratați suficient înainte de utilizarea imunoglobulinei.

Sindromul de meningită aseptică (SMA)

SMA a fost raportat la utilizarea de IGIV sau IGSC. Sindromul debutează de obicei în decurs de câteva ore până la 2 zile după tratamentul cu imunoglobulină. SMA este caracterizat prin următoarele semne și simptome: cefalee severă, rigiditatea gâtului, somnolență, febră, fotofobie, greață și vărsături. Pacienții care prezintă semne și simptome de SMA trebuie supuși unui consult neurologic amănunțit, inclusiv analize de LCR, pentru a exclude alte cauze de meningită. Întreruperea tratamentului cu imunoglobulină poate avea ca rezultat remisia SMA în câteva zile, fără sechele.

Informații cu privire la riscul transmiterii agenților infecțioși

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă pentru decelarea markerilor specifici ai infecției și introducerea în procesul de fabricație a unor etape eficace pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea transmiterii unor agenți infecțioși. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și al altor agenți patogeni.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace în cazul virusurilor încapsulate cum sunt HIV, VHB și VHC și pentru virusurile neîncapsulate VHA și parvovirusul B19.

Experiența clinică reconfirmă lipsa transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin imunoglobuline și se presupune, de asemenea, că o contribuție importantă la siguranța împotriva virusurilor o are conținutul de anticorpi.

Interferența cu testele serologice

După perfuzarea imunoglobulinei, creșterea tranzitorie în sânge a concentrației diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testele serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu unele teste serologice pentru detectarea alloanticorpilor eritrocitari (testul Coombs).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23mg) per flacon/seringă, adică practic ”nu conține sodiu”.

Copii și adolescenți

Aceleași atenționări și precauții se aplică la copii și adolescenți.

Vârstnici

Aceleași atenționări și precauții se aplică la vârstnici.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate afecta pentru o perioadă de cel puțin șase săptămâni și până la 3 luni eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat cum sunt vaccinurile rujeolic, urlian, rubeolic și varicelic. După administrarea acestui medicament trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această perioadă de afectare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an. De aceea, la pacienți cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

Copii și adolescenți

Aceleași interacțiuni pot avea loc la copii și adolescenți.

Vârstnici

Aceleași interacțiuni pot avea loc la vârstnici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele din studiile clinice prospective cu privire la utilizarea imunoglobulinei umane normale la gravide sunt limitate. Prin urmare, Hizentra trebuie utilizat la gravide numai dacă este administrată cu precauție. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu se anticipează efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

Tratamentul continuu al gravidei asigură o imunitate pasivă a nou-născutului.

Alăptarea

Datele din studiile clinice prospective cu privire la utilizarea imunoglobulinei umane normale la femeile care alăptează sunt limitate. Prin urmare, Hizentra trebuie utilizat la femeile care alăptează numai dacă este administrată cu precauție. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu se anticipează efecte nocive asupra nou-născutului. Imunoglobulinele se excretă în laptele și pot contribui la transferul anticorpilor protectori la nou-născut.

Fertilitatea

Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu se anticipează efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Hizentra are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de ex. ameteți (vezi pct. 4.8) Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să se rezolve înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ocazional pot să apară reacții adverse precum frisoane, cefalee, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralгии, hipotensiune arterială și dureri de spate moderate.

Rar, imunoglobulinele umane normale pot determina o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar dacă pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările anterioare.

Reacții locale la locul de injectare: tumefiere, inflamație, înroșire, indurație, senzație de căldură locală, prurit, echimoze și erupție cutanată tranzitorie.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (RA) au fost colectate din studiile clinice cu Hizentra, 7 studii clinice de fază III la pacienți cu imunodeficiență primară (n = 231), 2 studii clinice de fază IV la pacienți PID (n=74), 1 studiu clinic de fază III (n=115) și 1 studiu de extensie (n=82) la pacienții cu CIDP (total N=502 pacienți; 26.646 injecții).

RA raportate în cadrul acestor studii clinice sunt prezentate în tabelul de mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și în funcție de frecvența de apariție.

Frecvența per pacient sau per injecție a fost evaluată utilizând următoarele convenții: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și Foarte rare ($< 1/10000$). Pentru RA spontane după punerea pe piață, frecvența de raportare este clasificată ca necunoscută.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Frecvența reacțiilor adverse (RA) asociate cu Hizentra obținute din studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață, rata de raportare per pacient sau per injecție

Aparate, sisteme și organe (ASO, MedDRA)	RA (Termen preferat (TP) MedDRA)	Categoria de frecvență a RA per pacient	Categoria de frecvență a RA per injecție
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Rare
	Reacție anafilactică	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	Frecvență necunoscută
	Amețeală, migrenă	Frecvente	Rare
	Tremor (inclusiv hiperactivitatea psihomotorie)	Mai puțin frecvente	Rare
	Meningită aseptică	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Senzație de arsură	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Tahicardie	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvente	Rare
	Eritem facial tranzitoriu	Mai puțin frecvente	Rare
	Evenimente embolice și trombotice	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, durere abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Greață, vărsături	Frecvente	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Prurit, urticarie	Frecvente	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică, artralgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare, slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la nivelul locului de perfuzie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Oboseală (inclusiv stare generală de rău), febră	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere toracică, boală asemănătoare gripei, durere	Frecvente	Rare
	Frisoane (inclusiv hipotermie)	Mai puțin frecvente	Rare
	Ulcer la nivelul locului de perfuzie	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a creatininei sanguine	Frecvență necunoscută	Rare

Copii și adolescenți

Studiile clinice cu Hizentra au arătat un profil general de siguranță similar la copii și adolescenți și la adulți cu PID.

Hizentra nu a fost evaluat în studii clinice la copii și adolescenți cu CIDP care aveau vârsta sub 18 ani.

Vârșnici

Aceleași reacții adverse pot să apară la vârstnici. Informațiile disponibile din studiile clinice au arătat că nu există nicio diferență în profilul de siguranță al pacienților cu vârsta ≥ 65 de ani față de cel al pacienților mai tineri.

Din experiența cu Hizentra, acumulată ulterior punerii pe piață, la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani reiese un profil general de siguranță al acestei grupe de vârstă similar cu cel al pacienților mai tineri.

Vezi pct. 4.4 pentru detalii despre factorii de risc și recomandările privind monitorizarea.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V*](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt cunoscute consecințele supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: seruri imune și imunoglobuline, imunoglobuline umane normale pentru administrare extravasculară, codul ATC: J06BA01.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG) cu un spectru larg de anticorpi împotriva agenților patogeni.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpi IgG prezenți la persoanele sănătoase. De regulă, este preparată din rezerve de plasmă de la cel puțin 1000 donatori. Prezintă o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G aproape proporțională cu cea din plasma umană nativă.

Mecanism de acțiune

În imundeficiență doze adecvate de Hizentra pot readuce la valori normale concentrațiile de anticorpi ai imunoglobulinei G scăzute, și, astfel pot ajuta împotriva infecțiilor..

Mecanismul de acțiune în alte indicații decât terapia de substituție nu este complet elucidat, dar include și efecte imunomodulatoare.

PID

În studiile europene deschise, prospectiv pivotale, cu un singur braț și multicentrice, au fost tratați cu Hizentra 51 subiecți cu sindroame de imunodeficiență primară, cu vârsta cuprinsă între 3 și 60 ani, timp de până la 41 săptămâni. Doza medie administrată în fiecare săptămână a fost de 0,12 g/kg greutate corporală (gc). Astfel, pe durata tratamentului s-au obținut valori medii susținute ale concentrației minime de IgG înaintea administrării următoarei doze de 7,99 – 8,25 g/l. Subiecților li s-au administrat în total 1831 injecții săptămânale cu Hizentra.

În studiul american deschis, prospectiv, cu un singur braț și multicentric, au fost tratați cu Hizentra 49 subiecți cu sindroame de imunodeficiență primară, cu vârsta cuprinsă între 5 și 72 ani, timp de până la 15 luni. Doza medie administrată în fiecare săptămână a fost de 0,23 g/kg gc. Astfel, pe durata tratamentului s-au obținut valori medii susținute ale concentrației minime de IgG înaintea administrării următoarei doze de 12,53 g/l. Subiecților li s-au administrat în total 2264 injecții săptămânale cu Hizentra.

Nu a fost raportat niciun caz de infecție bacteriană gravă pe durata de eficacitate la subiecții care au primit Hizentra în timpul studiilor clinice.

Pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea vitezelor de injectare mai mari prin administrare manuală și dispozitiv - asistat, 49 de subiecți PID cu vârsta cuprinsă între 2 și 75 de ani au fost înscrși într-un studiu de fază IV HILO (Hizentra label Optimization) deschis, multicentric, cu braț paralel, ne-randomizat și tratați cu Hizentra timp de cel puțin 12 săptămâni (11 pacienți copii cu vârste cuprinse între 2 și <18, 35 de pacienți adulți cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani și 3 pacienți vârstnici cu vârsta peste 65 de ani). La primul grup de pacienți la care s-a administrat Hizentra prin tehnica de împingere manuală (n = 16), s-au administrat 2 până la 7 injecții pe săptămână, cu viteze de administrare de 30, 60 și 120 ml/ oră/loc (vezi pct. 4.2). În cel de-al doilea grup de pacienți tratați cu Hizentra prin administrare cu dispozitiv - asistat (n = 18), s-au administrat injecții săptămânale de Hizentra cu viteze de 25, 50, 75 și 100 ml/oră/loc. Într-un al treilea grup, s-au evaluat suplimentar volume de perfuzie de 25, 40 și 50 ml per loc în cazul administrării cu dispozitiv - asistat de doze săptămânale de Hizentra (n = 15). În cele trei grupuri, fiecare parametru de injectare a fost utilizat timp de 4 săptămâni, după care subiecților care au completat cu succes un număr minim necesar de injecții valabile li s-a permis trecerea la următorul parametru de injectare mai mare. Obiectivul principal a fost procentul de subiecți care au răspuns la un parametru de injectare mai mare:

Grup	Parametrul de perfuzare și rata de răspuns (%)			
1. împingere manuală debit	30 ml/oră/loc	60 ml/ oră/loc	120 ml/ oră/loc	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. dispozitiv asistat debit	25 ml/ oră/loc	50 ml/ oră/loc	75 ml/ oră/loc	100 ml/ oră/loc
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. dispozitiv asistat volum	25 ml/loc	40 ml/loc	50 ml/loc	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Răspuns: în grupul cu administrare prin dispozitiv - asistat, un subiect care a efectuat ≥ 3 injecții valabile din 4 pentru un parametru de injectare; în grupul cu împingere manuală, un subiect care a efectuat $\geq 60\%$ din injecții valabile pentru un de parametru de injectare. S-a considerat valabilă o injecție, dacă s-a obținut $\geq 95\%$ din debitul /volumul planificat per ≥ 1 loc de perfuzie.

În general, numărul de injecții fără reacții locale severe față de numărul total de injecții (tolerabilitate) a fost $\geq 0,98$ la toate grupurile, pentru toți parametrii de injectare. Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește concentrațiile plasmatice ale IgG între nivelul de bază din ziua 1 și finalul studiului la toți subiecții.

CIDP

Siguranța, eficacitatea și tolerabilitatea Hizentra la pacienții cu CIDP au fost evaluate într-un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, în grupul paralel cu fază 3, PATH [Polineuropatie și tratament cu Hizentra]. 172 adulți cu CIDP definită sau probabilă, care au fost tratați anterior cu și au răspuns la IVIg, au fost randomizați săptămânal la doze de Hizentra de 0,2 g / kg gc, grupuri săptămânale de 0,4 g / kg gc Hizentra sau placebo și au fost monitorizate pentru o perioadă de 24 săptămâni. Durata medie a expunerii a fost de 118,9 zile la 0,2 g / kg gc și 129 zile în grupul Hizentra de 0,4 g / kg gc (expunere maximă de până la 167 și respectiv 166 zile în fiecare grup). Subiecții utilizau în general 4 locații de perfuzie în paralel (până la 8 site-uri în paralel). În total, 57 de subiecți au primit 1514 perfuzii în grupul placebo, 57 de subiecți au primit infuzii 2007 în grupul Hizentra cu greutate moleculară de 0,2 g / kg gc, iar 58 subiecți au primit 2218 perfuzii în grupul Hizentra de 0,4 g / kg gc (în total 5739 perfuzii).

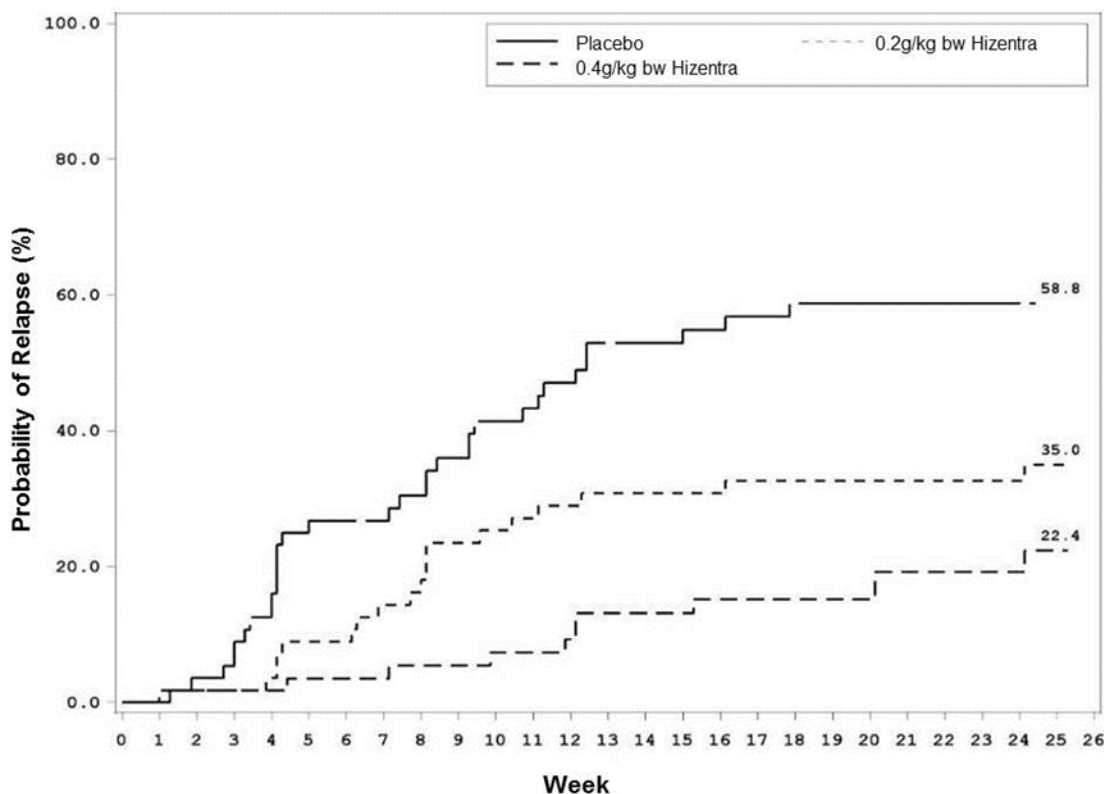
Obiectivul primar de eficacitate a fost procentul de subiecți care au prezentat recidivă CIDP (definită ca o creștere cu ≥ 1 punct a scorului ajustat pentru cauza neuropatiei inflamatorii și a tratamentului [INCAT] comparativ cu valoarea inițială) sau au fost retrase din orice alt motiv în perioada de tratament Hizentra.

Ambele doze de Hizentra au demonstrat superioritate față de placebo pentru obiectivul primar. Un procent semnificativ mai scăzut statistic de subiecți tratați cu Hizentra, 32,8% pentru 0,4 g / kg gc și 38,6% pentru 0,2 g / kg gc, a prezentat recidivă CIDP sau a fost retras din alte motive comparativ cu 63,2% subiecți tratați cu placebo ($p < 0,001$ sau $p = 0,007$, respectiv). Când au fost luate în considerare numai recidivele, ratele de recidivă a CIDP au fost de 19,0% pentru Hizentra 0,4 g / kg gc și 33,3% pentru Hizentra de 0,2 g / kg gc, comparativ cu 56,1% pentru placebo ($p < 0,001$ sau $p = 0,012$). În consecință, pe parcursul perioadei de tratament de până la 24 de săptămâni, Hizentra a prevenit

recidiva la 81% și 67% dintre subiecții din grupul de 0,4 g / kg gc și respectiv 0,2 g / kg gc, în timp ce în grupul placebo 44% dintre subiecți au rămas fără recidivă.

Timpul până la recidiva CIDP (Figura 1) a fost evaluat, iar probabilitățile corespunzătoare pentru recidiva CIDP pe baza estimărilor Kaplan-Meier au fost: placebo, 58,8%; 0,2 / kg gc greutate Hizentra, 35,0%; și 0,4 g / kg gc greutate Hizentra, 22,4%. Ratele de risc (ÎI 95%) pentru doza mai mică și doza mai mare comparativ cu placebo au fost 0,48 (0,27; 0,85) și, respectiv, 0,25 (0,12; 0,49). Diferența observată între grupurile Hizentra de 0,2 g / kg gc și de 0,4 g / kg gc nu a atins semnificația statistică.

Figura 1. Kaplan-Meier timp de plotare până la recidiva CIDP



În scorurile de eficacitate (scor INCAT, concentrația medie de aderență și scorul sumar al Consiliului de Cercetare Medicală), subiecții din ambele grupuri de doze Hizentra au rămas stabili în timp ce subiecții din grupul placebo s-au deteriorat. Subiecții din grupul Hizentra cu doză ridicată au rămas stabili în scorul Centile scor global pentru persoanele cu dizabilități (R-ODS). Subiecții din ambele grupuri de doze Hizentra au rămas stabili în parametrii electrofiziologici.

Un studiu de extensie pe fază III, multicentric, deschis pe durata a 48 săptămâni, a inclus 82 de pacienți cu CIDP din studiul PATH. Studiul de extensie a investigat siguranța și eficacitatea pe termen lung a tratamentului de întreținere cu Hizentra în cele două doze săptămânale, 0,2 g/kg și 0,4 g/kg corp. Datorită designului studiului, același subiect ar putea primi ambele doze în timpul studiului; 72 de subiecți au primit doze de 0,4 g/kg, iar 73 de subiecți au primit doze de 0,2 g/kg în timpul perioadei de evaluare a eficacității. Perioada medie de evaluare a eficacității a fost de 125,8 zile (interval: 1-330) la 0,2 g/kg și 196,1 zile (interval: 1-330) la grupul de 0,4 g/kg corp. Pacienții care au terminat studiul PATH pivot fără recidivă la doza de 0,4 g/kg corp și au primit inițial această doză în studiul de extensie au avut o rată de recădere de 5,6% (1/18 pacienți). Pentru toți pacienții care au primit 0,4 g/kg corp în studiul de extensie PATH, 9,7% (7/72 pacienți) au prezentat o recădere. Pacienții care au terminat studiul PATH fără recădere la doza de 0,2 g/kg și au primit inițial această doză în studiul de extindere au avut o rată de recidivă de 50% (3/6 pacienți). Pentru toți pacienții care au primit 0,2 g/kg corp în studiul de extensie, 47,9% (35/73 pacienți) au prezentat o recădere. Scăderea dozei la pacienții

din studiu de exensie care au terminat studiu PATH, de la doza de 0,4 g/kg la doza de 0,2 g/kg corp, a fost posibilă la 67,9% dintre subiecți (19/28 pacienți), fără apariția recăderilor; toate cele 9 recăderi au fost recuperate în 4 săptămâni după tratamentul cu doza de 0,4 g/kg corp. Concentrația aderenței, scorul sumar al Consiliului de Cercetare Medicală și scorul Centile scor global pentru persoanele cu dizabilități (R-ODS) au rămas stabili în comparație cu valorile inițiale pentru pacienții care nu au avut niciodată o recădere în studiul de extindere.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Hizentra au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Hizentra a fost evaluată la 54 de copii și adolescenți cu PID cu vârsta de 2 până la <12 ani și la 45 de copii și adolescenți cu vârste între 12 și 18 ani. Nu au existat diferențe în profilurile farmacocinetice, de siguranță și eficacitate în comparație cu subiecții adulți. Nu au fost necesare doze pediatrice specifice pentru a atinge nivelele IgG serice dorite. Nu au fost observate diferențe în proprietățile farmacodinamice între pacienții cu PID din studiu, adulți și copii și adolescenți. Hizentra nu a fost evaluat în studiile clinice la copii și adolescenți cu CIDP care nu au împlinit vârsta de 18 ani.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în siguranță sau eficacitate între subiecții cu vârsta > 65 ani, cu PID și subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani. În studiile clinice, Hizentra a fost evaluat la 9 pacienți cu PID, cu vârsta >65 de ani.

Nu au fost observate diferențe generale în siguranță sau eficacitate între subiecții cu vârsta > 65 ani, cu CIDP și subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani. În studiile clinice cu pacienți cu CIDP, 61 subiecți cu vârsta > 65 ani au fost tratați cu Hizentra.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și Distribuție

După administrarea subcutanată de Hizentra, concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute după aproximativ 2 zile.

Eliminare

IgG și complexe IgG sunt distruse în celule de către sistemul reticuloendotelial.

PID

Într-un studiu clinic de fază III cu Hizentra (n=46), subiecții au obținut valori susținute ale concentrațiilor plasmatice minime înaintea administrării următoarei doze (valoare mediană de 8,1 g/l) într-un interval de 29 săptămâni, în cazul administrării de doze mediane săptămânale de 0,06 până la 0,24 g/kg gc.

Simulările efectuate folosind modele farmacocinetice populaționale empirice au sugerat că ar putea fi obținute niveluri comparabile de expunere la IgG ($ASC_{0-14zile}$, $C_{min\ 14zile}$) dacă Hizentra este administrată subcutanat o dată la două săptămâni folosind dublul dozei săptămânale pe durata tratamentului de întreținere.

Aceste simulări sugerează de asemenea că ar putea fi obținute concentrații plasmatice minime comparabile ale IgG atunci când doza săptămânală a tratamentului de întreținere cu Hizentra se administrează în prize proporționale mai frecvent de o dată pe săptămână (de exemplu de 2 ori pe săptămână, de 3 ori pe săptămână, de 5 ori pe săptămână sau în fiecare zi).

Simularea a 2-3 doze zilnice omise a determinat o scădere mediană a concentrației plasmatice a IgG de $\leq 4\%$ comparativ cu administrarea consecventă în fiecare zi. Prin înlocuirea dozelor omise odată cu reluarea administrării în fiecare zi, profilul concentrației mediane a fost recuperat în decurs de 2 până la 3 zile. Totuși, dacă dozele omise nu au fost înlocuite odată cu reluarea administrării, revenirea concentrațiilor minime ale IgG la starea de echilibru s-a prelungit pe o perioadă de până la 5-6 săptămâni.

Copii și adolescenți

Nu s-au observat diferențe privind parametrii farmacocinetici între pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți incluși în studiu.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în proprietățile farmacodinamice între subiecții cu vârsta > 65 ani, cu PID și subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani.

CIDP

În studiul PATH, subiecții (n = 172) au atins niveluri minime susținute pe o perioadă de 24 de săptămâni, când au primit doze săptămânale de 0,2 g / kg gc și respectiv 0,4 g / kg gc. Concentrația minimă de IgG medie (SD) după tratamentul cu Hizentra în grupul cu greutate moleculară de 0,4 g / kg gc a fost de 20,6 (3,24) g / l și 15,4 (3,06) g / l în grupul de greutate 0,2 g / kg gc. Simulările cu modele farmacocinetice populaționale din studiul PATH sugerează că o expunere comparabilă a IgG (C_{max} , AUC₀₋₁₄ zile, C_{min} , 14 zile) este realizată atunci când doza dublă săptămânală de Hizentra este administrată la fiecare două săptămâni la subiecții CIDP. Aceste simulări sugerează, de asemenea, că o expunere comparabilă a IgG este obținută în mod corespunzător atunci când doza săptămânală de întreținere a Hizentra este împărțită în mai multe doze mai frecvente (de 2 până la 7 ori pe săptămână) la populația de pacienți cu CIDP.

Copii și adolescenți

Hizentra nu a fost evaluată în studiile clinice la copii și adolescenți cu CIDP care nu au împlinit vârsta de 18 ani.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în proprietățile farmacodinamice între subiecții cu vârsta > 65 ani, cu CIDP și subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani. -

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman. L-prolina este un aminoacid neesențial, fiziologic.

Siguranța medicamentului Hizentra a fost evaluată în mai multe studii preclinice, referitoare în special la excipientul L-prolină. Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice și toxicologice de siguranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-prolină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

După deschiderea flaconului sau a blisterului cu seringă preumplută, soluția trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se ține flaconul sau blisterul cu seringă preumplută în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane

5, 10 sau 20 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) și 50 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip II), cu dop (halobutil), capac (capsă din aluminiu) și disc detașabil (plastic).

Mărimi de ambalaj: 1, 10 sau 20 flacoane:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

Seringi preumplute

5, 10 sau 20 ml soluție într-o seringă preumplută (copolimer ciclo-olefinic (COC)) blisterizată cu un pachet de oxigen absorbant.

Mărimi de ambalaj: 1 seringi preumplute:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

Mărimi de ambalaj pentru 10 seringi preumplute:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

Tampoane cu alcool, ace și alte consumabile sau echipamente nu sunt incluse în ambalaj.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Hizentra este disponibil sub formă de soluție gata preparată în flacoane de unică folosință sau seringi preumplute de unică folosință. Hizentra trebuie utilizat/injectat cât mai repede posibil după deschiderea flaconului sau a blisterului cu seringă preumplută. Nu utilizați Hizentra dacă flaconul sau blisterul cu seringă preumplută este deschis sau defect.

Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

Soluția trebuie să fie limpede și de culoare galben pal sau brun deschis.

Soluțiile care sunt tulburi sau care au depuneri nu trebuie utilizate.

Orice medicament neutilizat, material rezidual sau pachetul de oxigen adsorbant trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Flacoane

EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Seringi preumplute

EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018
EU/1/11/687/019
EU/1/11/687/020
EU/1/11/687/023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Aprilie 2011
Data primei reînnoiri: 18 Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND PRIVIND
FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3000 Bern 22
Elveția

sau

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australia

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele Periodice Actualizate Privind Siguranța (RPAS-uri)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și completările ulterioare, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de Punere pe Piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (flacon)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată
imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține:
Imunoglobulină umană normală 200 mg
IgG..... $\geq 98\%$
IgA..... ≤ 50 micrograme

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-prolină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 x 5 ml
1 x 10 ml
1 x 20 ml
1 x 50 ml
10 x 5 ml
10 x 10 ml
10 x 20 ml
10 x 50 ml
20 x 5 ml
20 x 10 ml
20 x 20 ml

Flacon (flacoane)



5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR

A nu se injecta intravascular.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/687/001 1 flacon x 5 ml
EU/1/11/687/002 10 flacoane x 5 ml
EU/1/11/687/003 20 flacoane x 5 ml
EU/1/11/687/004 1 flacon x 10 ml
EU/1/11/687/005 10 flacoane x 10 ml
EU/1/11/687/006 20 flacoane x 10 ml
EU/1/11/687/010 1 flacon x 20 ml
EU/1/11/687/011 10 flacoane x 20 ml
EU/1/11/687/012 20 flacoane x 20 ml
EU/1/11/687/013 1 flacon x 50 ml
EU/1/11/687/014 10 flacoane x 50 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. IDENTIFICARE UNICĂ – COD DE BARE 2D

cod de bare 2D care conține indentificatorul unic inclus

18. IDENTIFICARE UNICĂ – DATE DE CITIT

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (seringă preumplută)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată în seringă preumplută
imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține:

Imunoglobulină umană normală 200 mg

IgG..... $\geq 98\%$

IgA..... ≤ 50 micrograme

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-prolină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

1 x 50 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Seringă(i) preumplută(e)



5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR

A nu se injecta intravascular.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se ține blisterul cu seringă preumplută în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/687/015 1 seringă preumplută x 5 ml
EU/1/11/687/016 10 seringi preumplute x 5 ml
EU/1/11/687/017 1 seringă preumplută x 10 ml
EU/1/11/687/018 10 seringi preumplute x 10 ml
EU/1/11/687/019 1 seringă preumplută x 20 ml
EU/1/11/687/020 10 seringi preumplute x 20 ml
EU/1/11/687/023 1 seringă preumplută x 50 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. IDENTIFICARE UNICĂ – COD DE BARE 2D

cod de bare 2D care conține indentificatorul unic inclus

18. IDENTIFICARE UNICĂ – DATE DE CITIT

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată
imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)
Numai pentru administrare subcutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată în seringă preumplută
imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)
Numai pentru administrare subcutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată

Imunoglobulină umană normală (Ig s.c. = Imunoglobulină pentru administrare subcutanată)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hizentra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra
3. Cum să utilizați Hizentra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hizentra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hizentra și pentru ce se utilizează

Ce este Hizentra

Hizentra aparține unei clase de medicamente numite imunoglobuline normale umane. Imunoglobulinele sunt cunoscute și sub numele de anticorpi și sunt proteine din sânge care ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor.

Cum acționează Hizentra

Hizentra conține imunoglobuline care au fost preparate din sângele persoanelor sănătoase. Imunoglobulinele sunt produse de sistemul imun al organismului uman. Ele vă ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor cauzate de bacterii și virusuri sau să mențină echilibrul sistemului imun (denumit imunomodulare). Medicamentul funcționează în exact același mod ca și imunoglobulinele prezente în mod natural în sângele dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Hizentra

Terapia de substituție

Hizentra se utilizează în vederea creșterii concentrațiilor scăzute de imunoglobulină din sângele dumneavoastră (terapie de înlocuire). Medicamentul este folosit la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în afecțiunile următoare:

1. Tratamentul pacienților care s-au născut cu o capacitate redusă sau cu incapacitatea de a produce imunoglobuline (imunodeficiențe primare). Acesta include afecțiuni cum sunt:
 - concentrații scăzute de imunoglobuline (hipogamaglobulinemie) sau absența imunoglobulinelor (agamaglobulinemie) în sânge
 - combinația de concentrații scăzute de imunoglobuline, infecții frecvente și incapacitatea de a produce cantități corespunzătoare de anticorpi după vaccinare (imunodeficiență comună variabilă)
 - combinația de concentrații scăzute sau absența de imunoglobuline și absența celulelor imunitare sau celule imunitare nefuncționale (imunodeficiență combinată severă)
 - lipsa anumitor subclase specifice de imunoglobulină G rezultând infecții recurente.

2. Tratamentul pacienților cu concentrații scăzute sau disfuncționale de imunoglobuline în condiții dobândite (imunodeficiență secundară) care suferă de infecții severe sau recurente din cauza unui sistem imunitar slăbit rezultat din alte afecțiuni sau tratamente.

Terapia imunomodulatoare la pacienții cu CIDP

Hizentra este, de asemenea, utilizat la pacienții cu polineuropatie cronică demielinizantă inflamatorie (CIDP), o formă de boală autoimună. CIDP se caracterizează prin inflamația cronică a nervilor periferici care cauzează slăbiciune musculară și / sau amorțeală, în principal în picioare și brațe. Se crede că atacul de apărare al organismului subliniază o astfel de inflamație, iar imunoglobulinele prezente în Hizentra ajută la protejarea nervilor de a fi atacați (terapia imunomodulatoare).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra

NU perfuzați Hizentra:

- ▶ dacă sunteți alergic la imunoglobuline umane, polisorbit 80 sau L-prolină.
 - ➔ spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical înainte de începerea tratamentului dacă ați prezentat anterior o intoleranță la unul dintre aceste componente.
- ▶ dacă suferiți de hiperprolinemie (o boală genetică care cauzează creșterea nivelului în sânge al aminoacidului prolină) .
- ▶ într-un vas de sânge.

Precauții și atenționări

➔ Înainte să utilizați Hizentra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este posibil să fiți alergic (hipersensibil) la imunoglobuline fără să știți. Cu toate acestea, reacțiile alergice reale sunt rare. Acestea pot să apară chiar dacă ați mai utilizat înainte imunoglobuline umane și le-ați tolerat bine. Se poate întâmpla îndeosebi dacă nu aveți o cantitate suficientă de imunoglobuline de tip A (IgA) în sânge (deficit de IgA).

➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical înainte de începerea tratamentului dacă suferiți de vreun deficit al imunoglobulinelor tip A (IgA). Hizentra conține cantități reziduale de IgA care pot provoca o reacție alergică.

În aceste cazuri rare pot să apară reacții alergice cum sunt scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șoc (vezi de asemenea pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

➔ Dacă observați astfel de simptome în timpul perfuzării Hizentra, opriți perfuzia și contactați-vă doctorul sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital.

➔ Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de boli de inimă sau ale vaselor de sânge sau de cheaguri de sânge, dacă aveți sângele îngroșat sau ați fost imobilizat(ă) pentru un timp. Aceste aspecte pot crește riscul de a avea un cheag de sânge după utilizarea Hizentra. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră ce medicamente utilizați, deoarece unele medicamente, cum ar fi cele care conțin estrogen (de exemplu medicamentele anticoncepționale) vă pot mări riscul de a dezvolta un cheag de sânge. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome cum ar fi dificultăți de respirație, dureri în piept, durere și umflarea unui membru, slăbiciune sau amorțeală într-o parte a corpului după ce ați primit Hizentra.

➔ Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele semne și simptome: cefalee severă, rigiditatea gâtului, somnolență, febră, fotofobie, greață și vărsături după ce ați primit Hizentra. Medicul dumneavoastră va decide dacă sunt necesare analize suplimentare și dacă trebuie continuat Hizentra.

Personalul medical care vă administrează medicamentul va evita posibilele complicații, asigurându-se că:

- ▶ nu sunteți sensibil la imunoglobulina umană normală.

La început, medicamentul trebuie injectat încet. Viteza de administrare recomandată, indicată la punctul 3 „Cum să utilizați Hizentra”, trebuie respectată cu strictețe.

- sunteți monitorizat cu atenție pentru orice simptome pe toată durata administrării, în special dacă:

- vi se administrează imunoglobulină umană normală pentru prima dată
- ați schimbat tratamentul cu un alt medicament
- a trecut o perioadă lungă de timp (mai mult de opt săptămâni) de la ultima perfuzie

În aceste cazuri, se recomandă să fiți supravegheați în timpul primei perfuzii și timp de o oră după aceea. Dacă cele enumerate mai sus nu sunt valabile în cazul dumneavoastră, se recomandă să fiți sub observație timp de cel puțin 20 minute după administrare.

Hizentra împreună cu alte medicamente

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- ➔ Nu trebuie să amestecați Hizentra cu alte medicamente.
- ➔ Înainte de vaccinare, spuneți medicului care vă administrează vaccinul despre tratamentul cu Hizentra.

Hizentra poate diminua eficacitatea unor vaccinuri cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, oreionului și varicelei. De aceea, după ce vi se administrează acest medicament, este posibil să fie nevoie să așteptați până la 3 luni înainte de a vi se administra vaccinul cu virus viu atenuat. În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Hizentra în timpul sarcinii sau alăptării.

Nu s-a efectuat niciun studiu clinic cu Hizentra la gravide. Cu toate acestea, medicamentele care conțin imunoglobuline au fost utilizate timp de mulți ani la gravide sau femei care alăptează și nu s-au observat efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra nou-născutului.

Dacă alăptați și vi se administrează Hizentra, imunoglobulinele conținute în medicament se pot găsi și în laptele matern. De aceea, copilul dumneavoastră poate fi protejat împotriva anumitor infecții.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pacienții pot prezenta reacții adverse, cum ar fi amețeli sau greață, în timpul tratamentului cu Hizentra, care ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când aceste efecte nu au dispărut.

Hizentra conține prolină

Nu trebuie să utilizați medicamentul dacă suferiți de hiperprolinemie (vezi și punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra”). Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre aceasta înainte de începerea tratamentului.

Alte informații importante despre Hizentra

Analize de sânge

După ce vi s-a administrat Hizentra, rezultatele anumitor analize de sânge (analize serologice) pot fi modificate pentru un timp.

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră despre tratamentul cu Hizentra, înainte de a face orice analize de sânge.

Informații despre compoziția medicamentului Hizentra

Hizentra este preparat din plasmă umană (partea lichidă a sângelui). În cazul medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană, se iau anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ:

- selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor și
- testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă, pentru evidențierea existenței virusurilor/infecțiilor.

De asemenea, în cursul procesării sângelui și plasmei, producătorii acestor medicamente includ etape care pot inactiva sau elimina virusurile. În pofida acestor măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a infecțiilor. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute, precum și al altor tipuri de infecții.

Măsurile luate sunt considerate eficace în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV, virusul care provoacă SIDA), virusurile hepatice B și C (inflamație a ficatului) și al virusurilor neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitei A și parvovirusul B19.

- ➔ Se recomandă în mod insistent ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Hizentra, să înregistrați numele și numărul lotului medicamentului, pentru a menține o evidență a loturilor utilizate (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Hizentra”).

Hizentra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23mg) per flacon/seringă, adică practic ”nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hizentra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doze

Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru dumneavoastră, în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de răspunsul la tratament.

Doza sau intervalul de dozare nu trebuie modificate fără consultarea medicului dumneavoastră.

Dacă credeți că trebuie să primiți Hizentra mai mult sau mai puțin frecvent, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă credeți că ați pierdut o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Terapie de substituție

Medicul dumneavoastră va stabili dacă aveți nevoie de o doză de încărcare (pentru adulți și copii și adolescenți) de cel puțin 1-2,5 ml/kg corp administrată în mai multe prize pe parcursul mai multor zile.

După aceasta, pot fi administrate doze de întreținere, la intervale repetate, de la o dată pe zi până la o dată la fiecare două săptămâni, pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 2 până la 4 ml/kg corp. Personalul medical poate modifica doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Terapie imunomodulatoare

Medicul dumneavoastră va iniția terapia cu Hizentra la o săptămână după ultima perfuzie cu imunoglobulină intravenoasă, administrată sub piele (subcutanat) cu o doză săptămânală de 1,0 până la 2,0 ml / kg de greutate corporală. Medicul dumneavoastră vă va determina doza săptămânală de Hizentra. Doza săptămânală de întreținere poate fi împărțită în doze mai mici și administrată de câte ori este necesar în timpul săptămânii. Pentru administrarea la fiecare două săptămâni, medicul dumneavoastră va dubla doza săptămânală de Hizentra. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății poate ajusta doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament..

Mod și cale de administrare

În cazul tratamentului la domiciliu, acesta va fi inițiat de un cadru medical cu experiență în tratamentul imunodeficienței/CIDP cu SCIg și care cunoaște recomandările referitoare la tratamentul pacienților la domiciliu.

Veți fi instruit și învățați cu privire la:

- tehnicile de injectare în condiții aseptice
- păstrarea jurnalului de evidență a tratamentului și
- măsurile necesare în cazul unor reacții adverse severe.

Loc(uri) de perfuzare

- Administrați Hizentra doar sub piele.
- Puteți perfuza Hizentra în locuri cum ar fi la nivelul abdomenului, coapselor, părții superioare a brațului și părții laterale a șoldului. Dacă sunt administrate doze mari (> 50 ml), încercați să le administrați în mai multe locuri.
- Puteți folosi simultan un număr nelimitat de locuri de injectare. Locurile de injectare trebuie să fie la o distanță de cel puțin 5 cm unul de celălalt.
- În cazul în care veți utiliza o tehnică de perfuzare cu un dispozitiv asistat (de exemplu perfuzie cu pompă-asistată), mai multe dispozitive de perfuzie pot fi utilizate simultan.
- În cazul în care veți utiliza tehnica manuală de injectare cu o seringă, puteți utiliza un singur loc de perfuzare per seringă. Dacă trebuie să administrați o seringă suplimentară cu Hizentra, trebuie să utilizați un nou ac de injecție steril și să schimbați locul perfuziei.
- Volumul de medicament perfuzat într-un anumit loc poate varia.

Vitezele de perfuzare

Medicul dumneavoastră va determina tehnica de perfuzare adecvată și viteza perfuziei pentru dumneavoastră, luând în considerare doza dumneavoastră individuală, frecvența de administrare și tolerabilitatea medicamentului.

Dispozitiv-asistat de perfuzare

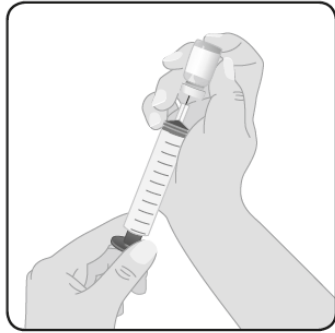
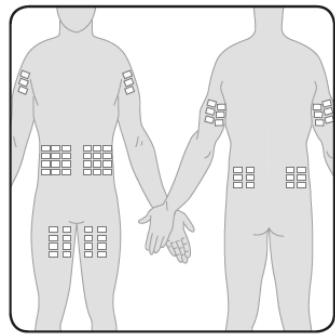

Viteza inițială recomandată de perfuzare este de până la 20 ml/oră/ loc de injectare. Dacă este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat la 35 ml/oră/ loc de injectare pentru ulterioarele două perfuzii. Ulterior, viteza de perfuzare poate fi mărită în continuare, pe baza tolerabilității dumneavoastră.

Injectare manuală prin împingere

Viteza de injectare inițială recomandată nu trebuie să depășească 0,5 ml/min/loc (30 ml/oră/loc). Dacă este bine tolerată, puteți crește viteza de injectare până la 2,0 ml/min/loc (120 ml/oră/loc) pentru injecțiile ulterioare. Ulterior, viteza de injectare poate fi crescută, în funcție de tolerabilitatea dumneavoastră.

Instrucțiuni de utilizare

Urmați pașii de mai jos și folosiți tehnica aseptica pentru a administra Hizentra.	
1	Curățați suprafața Curățați temeinic o masă sau altă suprafață plată folosind un șervețel antiseptic.
2	Asamblare Așezați Hizentra și celelalte consumabile și echipamente necesare pentru injectare pe o suprafață curată și plată.
3	Spălați și uscați foarte bine mâinile
4	Verificați flacoanele Inspectați vizual Hizentra pentru particule în soluție sau modificări de culoare, precum și data expirării înainte de a administra Hizentra. Nu utilizați soluții care sunt tulburi sau care conțin particule în suspensie. Nu utilizați soluții care au fost congelate. Administrați soluția la temperatura camerei sau a corpului. După deschiderea unui flacon, folosiți soluția imediat.
5	Prepararea Hizentra pentru administrare Curățați dopul flaconului – Îndepărtați capacul protector al flaconului pentru a expune porțiunea centrală a dopului de cauciuc. Curățați dopul cu un tampon îmbibat în alcool sau cu un

	<p>preparat antiseptic și lăsați să se usuce.</p> <p>Transferați Hizentra în seringă pentru administrare – Atașați un dispozitiv de transfer sau un ac unei seringi sterile, folosind tehnica aseptică. Dacă utilizați un dispozitiv de transfer (de tip spike ventilat), urmați instrucțiunile furnizate de producătorul dispozitivului. Dacă utilizați un ac, trageți înapoi pistonul pentru a trage aer în seringă care să fie comparabil cu cantitatea de Hizentra care trebuie extrasă. Apoi, introduceți acul în centrul dopului flaconului și, pentru a evita spumarea soluției, injectați aerul în spațiul superior al flaconului (nu în lichid). La final, extrageți volumul dorit de Hizentra. Când utilizați mai multe flacoane pentru a obține doza dorită, repetați acest pas.</p>	
6	<p>Pregătiți tubul de administrare Atașați tubul de administrare sau acul la seringă. Eliminați aerul din tub.</p>	
7	<p>Pregătiți locul(urile) de perfuzare Alegeți locul(urile) de perfuzare – Numărul și poziționarea locurilor de perfuzare depinde de volumul dozei totale. Fiecare loc de perfuzare trebuie să fie la o distanță de cel puțin 5 cm unul față de celălalt. Puteți folosi simultan un număr nelimitat de locuri de injectare.</p> <p>Curățați locul(urile) de perfuzare folosind un preparat antiseptic pentru piele. Lăsați fiecare loc să se usuce înainte de a continua.</p>	
8	<p>Introduceți acul Apucați pielea între 2 degete și introduceți acul în țesutul subcutanat. Fixați acul la nivelul pielii – Dacă este necesar, folosiți tifon și bandă sau pansament transparent pentru a fixa acul în loc.</p>	
9	<p>Administrați Hizentra Începeți administrarea. Dacă utilizați o pompă de perfuzare, urmați instrucțiunile producătorului.</p>	
10	<p>Înregistrați datele administrării Înregistrați următoarele date în jurnalul dumneavoastră de evidență a tratamentului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • data administrării, • numărul lotului medicamentului, și • volumul perfuzat, debitul, numărul și localizarea zonelor de perfuzare. 	
11	<p>Curățați Eliminați orice produs nefolosit și toate consumabilele folosite după administrare în conformitate cu reglementările locale.</p>	

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, vă rugăm să consultați medicul dumneavoastră sau personalul medical.

Dacă folosiți mai mult Hizentra decât ar trebui

În cazul în care considerați că ați utilizat prea mult Hizentra, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Hizentra

În cazul în care considerați că ați omis o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

- ▶ În cazuri izolate, puteți fi alergic (hipersensibil) la imunoglobuline și pot să apară reacții alergice cum ar fi scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șocul (de exemplu, puteți simți amețeli, amețeli, leșin în picioare, frig în mâini și picioare, simți o bătaie anormală a inimii sau durere toracică sau aveți vedere încețoșată).
 - ▶ În cazuri izolate, pot apărea dureri și / sau umflarea unui braț sau picioare cu căldură peste zona afectată, decolorarea unui braț sau a piciorului, dificultăți de respirație inexplicabile, dureri în piept sau disconfort care se agravează la respirație profundă, puls rapid inexplicabil, amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, confuzie bruscă sau probleme de vorbire sau înțelegere ar putea fi semne de cheag de sânge.
 - ▶ În cazuri izolate, puteți avea o durere de cap neplăcută cu greață, vărsături, gât rigid, febră și sensibilitate la lumină, care ar putea fi semne ale AMS (sindromul meningitelor aseptice), o inflamație temporară reversibilă neinfecțioasă a membranelor care înconjoară creierul și măduva spinării.
- ➔ Dacă observați astfel de semne în timpul perfuziei cu Hizentra, opriți perfuzia și mergeți imediat la cel mai apropiat spital.

Consultați, de asemenea, pct. 2 a acestui prospect despre riscul reacțiilor alergice, cheagurilor de sânge și AMS.

Reacțiile adverse observate în studiile clinice controlate sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt cu frecvență necunoscută:

Următoarele reacții adverse sunt **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 pacient din 10):

- Dureri de cap
- Eczemă
- Reacții la locul perfuziei

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (afectează 1 până la 10 pacienți din 100):

- Amețeli
- Migrenă
- Creșterea tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Diaree
- Durere abdominală
- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Mâncărime (prurit)
- Urticarie
- Dureri legate de mușchi și oase (dureri musculo-scheletice)
- Dureri articulare (artralgie)
- Febră
- Oboseală (oboseală), inclusiv senzație generală de rău (stare generală de rău)
- Dureri în piept

- Simptome asemănătoare gripei
- Durere

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000):

- Hipersensibilitate
- Mișcări involuntare de agitare în una sau mai multe părți ale corpului (tremor, inclusiv hiperactivitate psihomotorie)
- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- Înroșirea feței
- Spasme musculare
- Slăbiciune musculară
- Frisoane, incluzând temperatura scăzută a corpului
- Rezultate anormale ale testelor de sânge care pot indica afectarea funcției ficatului și a rinichilor

În cazuri izolate, poate apărea ulcer la locul perfuziei sau senzație de arsură.

➔ Puteți reduce sau chiar evita posibilele reacții adverse dacă perfuzați încet Hizentra.

Reacțiile adverse precum cele enumerate mai sus pot să apară chiar dacă ați utilizat anterior imunoglobuline umane și le-ați tolerat bine.

Vă rugăm să consultați și punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra” pentru detalii suplimentare cu privire la circumstanțele care cresc riscul de reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hizentra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după „EXP:”.
- Trebuie să o utilizați/administrați acest medicament cât mai repede după deschiderea flaconului. Nu utilizați Hizentra dacă flaconul este deschis sau defect.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hizentra

- **Substanța activă** este imunoglobulina umană normală. Un ml conține 200 mg imunoglobulină umană normală, din care cel puțin 98% este imunoglobulină tip G (IgG). Procentul aproximativ al subclaselor de IgG este după cum urmează:
 IgG₁69%
 IgG₂26%
 IgG₃3%

IgG₄2%

Acest medicament conține cantități nesemnificative de IgA (maxim 50 micrograme /ml).

- **Celelalte componente** (excipienți) sunt L-prolină, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Hizentra și conținutul ambalajului

Hizentra este o soluție pentru injectare subcutanată (200 mg/ml). Culoarea poate varia de la galben pal până la brun deschis.

Hizentra este disponibil în flacoane cu 5, 10, 20 sau 50 ml.

Hizentra este de asemenea disponibil în seringi preumplute de 5, 10, 20 și 50 ml.

Mărimi de ambalaj

Cutii cu 1, 10 sau 20 flacoane

Hizentra este de asemenea disponibil în cutii cu 1 (de 5, 10, 20, 50 ml) sau 10 (de 5, 10, 20 ml) seringi preumplute.

Vă rog să rețineți că tampoane cu alcool, ace și alte consumabile sau echipamente nu sunt incluse în ambalaj.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel.: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV

Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Hrvatska

Marti Farm d.o.o
Tel: +385 1 5588297

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 3051 7254

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Hizentra 200 mg/ml soluție injectabilă subcutanată în seringă preumplută
Imunoglobulină umană normală (Ig s.c. = Imunoglobulină pentru administrare subcutanată)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hizentra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra
3. Cum să utilizați Hizentra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hizentra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hizentra și pentru ce se utilizează

Ce este Hizentra

Hizentra aparține unei clase de medicamente numite imunoglobuline normale umane. Imunoglobulinele sunt cunoscute și sub numele de anticorpi și sunt proteine din sânge care ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor.

Cum acționează Hizentra

Hizentra conține imunoglobuline care au fost preparate din sângele persoanelor sănătoase. Imunoglobulinele sunt produse de sistemul imunitar al organismului uman. Ele vă ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor cauzate de bacterii și viruși sau să mențină echilibrul sistemului imunitar (denumit imunomodulare). Medicamentul funcționează în exact același mod ca și imunoglobulinele prezente în mod natural în sângele dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Hizentra

Terapia de substituție

Hizentra se utilizează în vederea creșterii concentrațiilor scăzute de imunoglobulină din sângele dumneavoastră (terapie de înlocuire). Medicamentul este folosit la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în afecțiunile următoare:

1. Tratamentul pacienților care s-au născut cu o capacitate redusă sau cu incapacitatea de a produce imunoglobuline (imunodeficiențe primare). Acesta include afecțiuni cum sunt:
 - concentrații scăzute de imunoglobuline (hipogamaglobulinemie) sau absența imunoglobulinelor (agamaglobulinemie) în sânge
 - combinația de concentrații scăzute de imunoglobuline, infecții frecvente și incapacitatea de a produce cantități corespunzătoare de anticorpi după vaccinare (imunodeficiență comună variabilă)
 - combinația de concentrații scăzute sau absența de imunoglobuline și absența celulelor imunitare sau celule imunitare nefuncționale (imunodeficiență combinată severă)
 - lipsa anumitor subclase specifice de imunoglobulină G rezultând infecții recurente.

2. Tratamentul pacienților cu concentrații scăzute sau disfuncționale de imunoglobuline în condiții dobândite (imunodeficiență secundară) care suferă de infecții severe sau recurente din cauza unui sistem imunitar slăbit rezultat din alte afecțiuni sau tratamente.

Terapia imunomodulatoare la pacienții cu CIDP

Hizentra este, de asemenea, utilizat la pacienții cu polineuropatie cronică demielinizantă inflamatorie (CIDP), o formă de boală autoimună. CIDP se caracterizează prin inflamația cronică a nervilor periferici care cauzează slăbiciune musculară și / sau amorțeală, în principal în picioare și brațe. Se crede că atacul de apărare al organismului subliniază o astfel de inflamație, iar imunoglobulinele prezente în Hizentra ajută la protejarea nervilor de a fi atacați (terapia imunomodulatoare).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra

NU perfuzați Hizentra:

- ▶ dacă sunteți alergic la imunoglobuline umane, polisorbit 80 sau L-prolină.
 - ➔ spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical înainte de începerea tratamentului dacă ați prezentat anterior o intoleranță la unul dintre aceste componente.
- ▶ dacă suferiți de hiperprolinemie (o boală genetică care cauzează creșterea nivelului în sânge al aminoacidului prolină) .
- ▶ într-un vas de sânge.

Precauții și atenționări

➔ Înainte să utilizați Hizentra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este posibil să fiți alergic (hipersensibil) la imunoglobuline fără să știți. Cu toate acestea, reacțiile alergice reale sunt rare. Acestea pot să apară chiar dacă ați mai utilizat înainte imunoglobuline umane și le-ați tolerat bine. Se poate întâmpla îndeosebi dacă nu aveți o cantitate suficientă de imunoglobuline de tip A (IgA) în sânge (deficit de IgA).

➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical înainte de începerea tratamentului dacă suferiți de vreun deficit al imunoglobulinelor tip A (IgA). Hizentra conține cantități reziduale de IgA care pot provoca o reacție alergică.

În aceste cazuri rare pot să apară reacții alergice cum sunt scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șoc (vezi de asemenea pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

➔ Dacă observați astfel de simptome în timpul perfuzării Hizentra, opriți perfuzia și contactați-vă doctorul sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital.

➔ Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de boli de inimă sau ale vaselor de sânge sau de cheaguri de sânge, dacă aveți sângele îngroșat sau ați fost imobilizat(ă) pentru un timp. Aceste aspecte pot crește riscul de a avea un cheag de sânge după utilizarea Hizentra. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră ce medicamente utilizați, deoarece unele medicamente, cum ar fi cele care conțin estrogen (de exemplu medicamentele anticoncepționale) vă pot mări riscul de a dezvolta un cheag de sânge. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome cum ar fi dificultăți de respirație, dureri în piept, durere și umflarea unui membru, slăbiciune sau amorțeală într-o parte a corpului după ce ați primit Hizentra.

➔ Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele semne și simptome: cefalee severă, rigiditatea gâtului, somnolență, febră, fotofobie, greață și vărsături după ce ați primit Hizentra. Medicul dumneavoastră va decide dacă sunt necesare analize suplimentare și dacă trebuie continuat Hizentra.

Personalul medical care vă administrează medicamentul va evita posibilele complicații, asigurându-se că:

- ▶ nu sunteți sensibil la imunoglobulina umană normală.

La început, medicamentul trebuie injectat încet. Viteza de administrare recomandată, indicată la punctul 3 „Cum să utilizați Hizentra”, trebuie respectată cu strictețe.

- sunteți monitorizat cu atenție pentru orice simptome pe toată durata administrării, în special dacă:

- vi se administrează imunoglobulină umană normală pentru prima dată
- ați schimbat tratamentul cu un alt medicament
- a trecut o perioadă lungă de timp (mai mult de opt săptămâni) de la ultima perfuzie

În aceste cazuri, se recomandă să fiți supravegheați în timpul primei perfuzii și timp de o oră după aceea. Dacă cele enumerate mai sus nu sunt valabile în cazul dumneavoastră, se recomandă să fiți sub observație timp de cel puțin 20 minute după administrare.

Hizentra împreună cu alte medicamente

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- ➔ Nu trebuie să amestecați Hizentra cu alte medicamente.
- ➔ Înainte de vaccinare, spuneți medicului care vă administrează vaccinul despre tratamentul cu Hizentra.

Hizentra poate diminua eficacitatea unor vaccinuri cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, oreionului și varicelei. De aceea, după ce vi se administrează acest medicament, este posibil să fie nevoie să așteptați până la 3 luni înainte de a vi se administra vaccinul cu virus viu atenuat. În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Hizentra în timpul sarcinii sau alăptării.

Nu s-a efectuat niciun studiu clinic cu Hizentra la gravide. Cu toate acestea, medicamentele care conțin imunoglobuline au fost utilizate timp de mulți ani la gravide sau femei care alăptează și nu s-au observat efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra nou-născutului.

Dacă alăptați și vi se administrează Hizentra, imunoglobulinele conținute în medicament se pot găsi și în laptele matern. De aceea, copilul dumneavoastră poate fi protejat împotriva anumitor infecții.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pacienții pot prezenta efecte, cum ar fi amețeli sau greață, în timpul tratamentului cu Hizentra, care ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când aceste efecte nu au dispărut.

Hizentra conține prolină

Nu trebuie să utilizați medicamentul dacă suferiți de hiperprolinemie (vezi și punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra”). Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre aceasta înainte de începerea tratamentului.

Alte informații importante despre Hizentra

Analize de sânge

După ce vi s-a administrat Hizentra, rezultatele anumitor analize de sânge (analize serologice) pot fi modificate pentru un timp.

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră despre tratamentul cu Hizentra, înainte de a face orice analize de sânge.

Informații despre compoziția medicamentului Hizentra

Hizentra este preparat din plasmă umană (partea lichidă a sângelui). În cazul medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană, se iau anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ:

- selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor și
- testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă, pentru evidențierea existenței virusurilor/infecțiilor.

De asemenea, în cursul procesării sângelui și plasmei, producătorii acestor medicamente includ etape care pot inactiva sau elimina virusurile. În pofida acestor măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a infecțiilor. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute, precum și al altor tipuri de infecții.

Măsurile luate sunt considerate eficace în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV, virusul care provoacă SIDA), virusurile hepatice B și C (inflamație a ficatului) și al virusurilor neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitei A și parvovirusul B19.

- ➔ Se recomandă în mod insistent ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Hizentra, să înregistrați numele și numărul lotului medicamentului, pentru a menține o evidență a loturilor utilizate (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Hizentra”).

Hizentra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23mg) per flacon/seringă, adică practic ”nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hizentra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doze

Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru dumneavoastră în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de răspunsul la tratament.

Doza sau intervalul de dozare nu trebuie modificate fără consultarea medicului dumneavoastră.

Dacă credeți că trebuie să primiți Hizentra mai mult sau mai puțin frecvent, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă credeți că ați pierdut o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Terapie de substituție

Medicul dumneavoastră va stabili dacă aveți nevoie de o doză de încărcare (pentru adulți și copii și adolescenți) de cel puțin 1-2,5 ml/kg corp administrată în mai multe prize pe parcursul mai multor zile.

După aceasta, pot fi administrate doze de întreținere, la intervale repetate, de la o dată pe zi până la o dată la fiecare două săptămâni, pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 2 până la 4 ml/kg corp. Personalul medical poate modifica doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Terapie imunomodulatoare

Medicul dumneavoastră va iniția terapia cu Hizentra la o săptămână după ultima perfuzie cu imunoglobulină intravenoasă, administrată subcutanat (subcutanat) cu o doză săptămânală de 1,0 până la 2,0 ml / kg de greutate corporală. Medicul dumneavoastră vă va determina doza săptămânală de Hizentra. Doza săptămânală de întreținere poate fi împărțită în doze mai mici și administrată de câte ori este necesar în timpul săptămânii. Pentru administrarea la fiecare două săptămâni, medicul dumneavoastră va dubla doza săptămânală de Hizentra. Profesionistul dvs. medical poate ajusta doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Mod și cale de administrare

În cazul tratamentului la domiciliu, acesta va fi inițiat de un cadru medical cu experiență în tratamentul imunodeficienței/CIDP cu SCIG și care cunoaște recomandările referitoare la tratamentul pacienților la domiciliu.

Veți fi instruit și învățați cu privire la:

- tehnicile de injectare în condiții aseptice
- păstrarea jurnalului de evidență a tratamentului și
- măsurile necesare în cazul unor reacții adverse severe.

Loc(uri) de perfuzare

- Administrații Hizenra doar sub piele.
- Puteți perfuza Hizenra în locuri cum sunt la nivelul abdomenului, coapselor, părții superioare a brațului și părții laterale a șoldului. Dacă sunt administrate doze mari (> 50 ml), încercați să le administrați în mai multe locuri.
- Puteți folosi simultan un număr nelimitat de locuri de injectare,. Locurile de injectare trebuie să fie la o distanță de cel puțin 5 cm unul de celălalt.
- În cazul în care veți utiliza o tehnică de perfuzare cu un dispozitiv asistat (de ex. pefuzie cu pompă-asistată), mai multe dispozitive de perfuzie pot fi utilizate simultan.
- În cazul în care, veți utiliza tehnica manuală de injectare cu o seringă, puteți utiliza un singur loc de perfuzare per seringă. Dacă trebuie să administrați o seringă suplimentară, trebuie să utilizați un nou ac de injecție steril și să schimbați locul perfuziei.
- Volumul de produs perfuzat într-un anumit loc poate varia.

Vitezele de perfuzare

Medicul dumneavoastră va determina tehnica de perfuzare adecvată și viteza perfuziei pentru dumneavoastră, luând în considerare doza dumneavoastră individuală, frecvența de administrare și tolerabilitatea medicamentului.

Dispozitiv-asistat de perfuzare

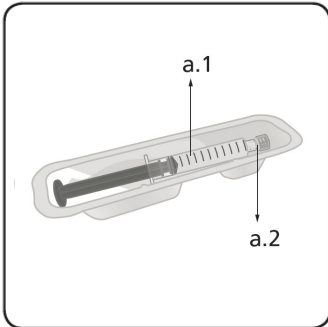
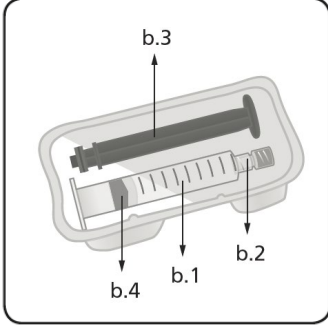
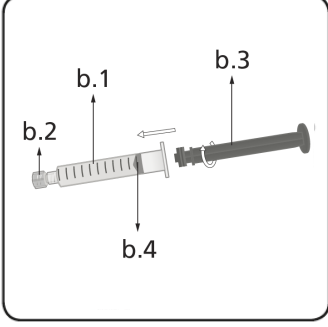
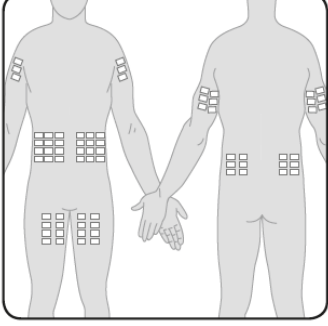

Viteza inițială recomandată de perfuzare este de până la 20 ml/oră/ loc de injectare. Dacă este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat la 35 ml/oră/ loc de injectare pentru ulterioarele două perfuzii. Ulterior, viteza de perfuzare poate fi mărită în continuare pe baza tolerabilității dumneavoastră..

Injectare manuală prin împingere

Viteza de injectare inițială recomandată nu trebuie să depășească 0,5 ml/min/loc (30 ml/oră/loc). Dacă este bine tolerat, puteți crește viteza de injectare până la 2,0 ml/min/loc (120 ml/oră/loc) pentru injecțiile ulterioare. Ulterior, viteza de injectare poate fi crescută în funcție de tolerabilitatea dumneavoastră.

Instrucțiuni de utilizare

Urmați pașii de mai jos și folosiți tehnica aseptică pentru a administra Hizentra.	
1	Curățați suprafața Curățați temeinic o masă sau altă suprafață plată folosind un șervețel antiseptic.
2	Asamblare Așezați Hizentra și celelalte consumabile și echipamente necesare pentru injectare pe o suprafață curată și plată.
3	Spălați și uscați foarte bine mâinile
4	Verificați blisterele cu seringi preumplute Inspectați vizual Hizentra pentru particule în soluție sau modificări de culoare, precum și data expirării înainte de a administra Hizentra. Nu utilizați soluții care sunt tulburi sau care conțin particule în suspensie. Nu utilizați soluții care au fost congelate. Administrați soluția la temperatura camerei sau a corpului. După deschiderea blisterului cu seringă preumplută care conține soluția injectabilă, folosiți soluția imediat. Vă rugăm să aruncați pachetul de oxigen absorbant (care poate fi gasit sub seringă).

5	<p>Prepararea Hizentra pentru administrare</p> <p>Seringile preumplute de 5 ml, 10 ml, 20 ml și 50 ml sunt furnizate gata de utilizare. Seringile preumplute de 5 ml și 10 ml (a.1) sunt complet asamblate.</p> <p>Pentru seringile preumplute de 20 ml și 50 ml (b.1), înșurubați tija pistonului (b.3) pe dopul de seringă preumplut cu filetul interior (b.4) înainte de utilizare.</p> <p>Toate seringile preumplute au un sistem standard de blocare de tip luer (a.2 și b.2), care este un șurub conector la vârful seringii care creează o etanșare fără scurgeri.</p> <p>Dacă utilizați o pompă de seringă, seringile preumplute Hizentra pot fi plasate direct în pompa de seringă dacă dimensiunea seringii se potrivește cu cerințele pompei.</p> <p>Dacă siringa preumplută poate fi plasată direct în pompă, atunci urmați Pasul 6.</p> <p>Dacă dimensiunea seringii preumplute Hizentra nu corespunde cerințelor pompei, atunci conținutul seringii preumplute poate fi transferat într-o altă seringă de o dimensiune specifică pentru pompă.</p>	  
6	<p>Pregătiți tubul de administrare</p> <p>Atașați tubul de administrare sau acul la seringă. Eliminați aerul din tub.</p>	
7	<p>Pregătiți locul(urile) de perfuzare</p> <p>Alegeți locul(urile) de perfuzare – Numărul și poziționarea locurilor de perfuzare depinde de volumul dozei totale. Fiecare loc de perfuzare trebuie să fie la o distanță de cel puțin 5 cm unul față de celălalt.</p> <p>Puteți folosi simultan un număr nelimitat de locuri de injecție.</p> <p>Curățați locul(urile) de perfuzare folosind un preparat antiseptic pentru piele. Lăsați fiecare loc să se usuce înainte de a continua.</p>	
8	<p>Introduceți acul</p> <p>Apucați pielea între 2 degete și introduceți acul în țesutul subcutanat.</p> <p>Fixați acul la nivelul pielii – Dacă este necesar, folosiți tifon și bandă sau pansament transparent pentru a fixa acul în loc.</p>	
9	<p>Administrați Hizentra</p> <p>Începeți administrarea.</p>	

	Dacă utilizați o pompă de perfuzare, urmați instrucțiunile producătorului.
10	Înregistrați datele administrării Înregistrați următoarele date în jurnalul dumneavoastră de evidență a tratamentului: <ul style="list-style-type: none"> • data administrării, • numărul lotului medicamentului, și • volumul perfuzat, debitul, numărul și localizarea zonelor de perfuzare.
11	Curățați Eliminați orice produs nefolosit și toate consumabilele folosite după administrare împreună cu pachetul de oxigen absorbant în conformitate cu reglementările locale.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, vă rugăm să consultați medicul dumneavoastră sau personalul medical.

Dacă folosiți mai mult Hizentra decât ar trebui

În cazul în care considerați că ați utilizat prea mult Hizentra, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Hizentra

În cazul în care considerați că ați omis o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

► În cazuri izolate, puteți fi alergic (hipersensibil) la imunoglobuline și pot să apară reacții alergice cum ar fi scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șocul (de exemplu, puteți simți amețeli, amețeli, leșin în picioare, frig în mâini și picioare, simți o bătaie anormală a inimii sau durere toracică sau aveți vedere încețoșată).

► În cazuri izolate, pot apărea dureri și / sau umflarea unui braț sau picioare cu căldură peste zona afectată, decolorarea unui braț sau a piciorului, dificultăți de respirație inexplicabile, dureri în piept sau disconfort care se agravează la respirație profundă, puls rapid inexplicabil, amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, confuzie bruscă sau probleme de vorbire sau înțelegere ar putea fi semne de cheag de sânge.

► În cazuri izolate, puteți avea o durere de cap neplăcută cu greață, vărsături, gât rigid, febră și sensibilitate la lumină, care ar putea fi semne ale AMS (sindromul meningitelor aseptice), o inflamație temporară reversibilă neinfecțioasă a membranelor care înconjoară creierul și măduva spinării.

Dacă observați astfel de semne în timpul perfuziei cu Hizentra, opriți perfuzia și mergeți imediat la cel mai apropiat spital.

Consultați, de asemenea, secțiunea 2 a acestui prospect despre riscul reacțiilor alergice, cheagurilor de sânge și AMS.

Reacțiile adverse observate în studiile clinice controlate sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt cu frecvență necunoscută:

Următoarele reacții adverse sunt **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 pacient din 10):

- Dureri de cap
- Eczemă
- Reacții la locul perfuziei

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (afectează 1 până la 10 pacienți din 100):

- Amețeli
- Migrenă
- Creșterea tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Diaree
- Durere abdominală
- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Mâncărime (prurit)
- Urticarie
- Dureri legate de mușchi și oase (dureri musculo-scheletice)
- Dureri articulare (artralgie)
- Febră
- Oboseală (oboseală), inclusiv senzație generală de rău (stare generală de rău)
- Dureri în piept
- Simptome asemănătoare gripei
- Durere

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000):

- Hipersensibilitate
- Mișcări involuntare de agitare în una sau mai multe părți ale corpului (tremor, inclusiv hiperactivitate psihomotorie)
- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- Înroșirea feței
- Spasme musculare
- Slăbiciune musculară
- Frisoane, incluzând temperatura scăzută a corpului
- Rezultate anormale ale testelor de sânge care pot indica afectarea funcției hepatice și a rinichilor

În cazuri izolate, poate apărea ulcer la locul perfuziei sau senzație de arsură.

➔ Puteți reduce sau chiar evita posibilele efecte secundare dacă infuzați încet Hizentra.

Reacțiile adverse precum cele enumerate mai sus pot să apară chiar dacă ați utilizat anterior imunoglobuline umane și le-ați tolerat bine.

Vă rugăm să consultați și punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hizentra” pentru detalii suplimentare cu privire la circumstanțele care cresc riscul de reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hizentra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii preumplute după „EXP:”.
- Trebuie să o utilizați/administrați cât mai repede după blisterului cu seringă preumplută. Nu utilizați Hizentra dacă blisterul cu seringă preumplută este dechis sau defect.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hizentra

- **Substanța activă** este imunoglobulina umană normală. Un ml conține 200 mg imunoglobulină umană normală, din care cel puțin 98% este imunoglobulină tip G (IgG).
Procentul aproximativ al subclaselor de IgG este după cum urmează:
IgG₁69%
IgG₂26%
IgG₃3%
IgG₄2%
Acest medicament conține cantități nesemnificative de IgA (maxim 50 micrograme /ml).

- **Celelalte componente** (excipienți) sunt L-prolină, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Hizentra și conținutul ambalajului

Hizentra este o soluție pentru injectare subcutanată (200 mg/ml). Culoarea poate varia de la galben pal până la brun deschis.

Hizentra este disponibil în seringi preumplute de 5, 10, 20 sau 50 ml. Fiecare seringă preumplută este ambalată într-un blister care conține un pachet de oxigen absorbant pentru a fi protejat de decolorare. Vă rugăm să aruncați pachetul de oxigen absorbant.

Hizentra este de asemenea disponibil în flacoane de 5, 10, 20 și 50 ml.

Mărimi de ambalaj

Cutii cu 1 (de 5, 10, 20, 50 ml) sau 10 (de 5, 10, 20 ml) seringi preumplute.

Hizentra este de asemenea disponibil în cutii cu 1, 10 sau 20 flacoane.

Vă rog să rețineți că tampoane cu alcool, ace și alte consumabile sau echipamente nu sunt incluse în ambalaj.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.
