ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea
Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgSC)

Un ml contiene:
Inmunoglobulina humana normal ..... 200 mg
(pureza: al menos el 98% es inmunoglobulina de tipo G (IgG))

Viales
Cada vial de 5 ml de solución contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 10 ml de solución contiene: 2 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 20 ml de solución contiene: 4 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 50 ml de solución contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Jeringas precargadas
Cada jeringa precargada de 5 ml de solución contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal
Cada jeringa precargada de 10 ml de solución contiene: 2 g de inmunoglobulina humana normal
Cada jeringa precargada de 20 ml de solución contiene: 4 g de inmunoglobulina humana normal
Cada jeringa precargada de 50 ml de solución contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):
IgG1.....69%
IgG2.....26%
IgG3.....3%
IgG4.....2%

El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

Producida a partir del plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido
Hizentra contiene aproximadamente 250 mmol/l (intervalo de 210 a 290) de L-prolina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable subcutánea.
La solución es límpida y de color amarillo pálido o marrón claro.
Hizentra tiene una osmolalidad de aproximadamente 380 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia sustitutiva en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:
- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada (ver sección 4.4).

- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que padecen infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fracaso comprobado de anticuerpos específicos (PSAF, por sus siglas en inglés)* o nivel de IgG en suero < 4 g/l.

* PSAF = incapacidad para aumentar al menos 2 veces el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas antigénicas polipeptídicas.

Terapia inmunomoduladora en adultos, niños y adolescentes (0-18 años):
- Hizentra está indicado para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) como terapia de mantenimiento después de la estabilización con IgIV.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

El tratamiento se debe iniciar y controlar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias/PDIC con IgSC.

Posología
Adultos y niños (0-18 años)

Terapia sustitutiva
El medicamento se debe administrar por vía subcutánea.

En la terapia sustitutiva, puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

La pauta posológica debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o estar dentro del rango de referencia normal de IgG sérica para la edad de la población. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados unos niveles estables de IgG, deben administrarse dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal. Cada dosis puede requerir que se inyecte en distintos lugares del cuerpo.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta médica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis para aspirar a una concentración mínima más elevada.

Terapia inmunomoduladora en PDIC
La terapia con Hizentra se inicia una semana después de la última perfusión de IgIV. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg de peso corporal por semana, administrada en 1 o 2 sesiones durante 1 o 2 días consecutivos. La dosis inicial subcutánea puede ser una conversión 1:1 de la dosis IgIV previa (calculada como dosis semanal).
Ejemplo: una dosis de IgIV de 1 g/kg administrada cada 3 semanas se convertiría en una dosis de Hizentra de 0,33 g/kg semanal.
La dosis semanal se puede dividir en dosis más pequeñas y administrar el número de veces deseado por semana. Para administrar una dosis cada dos semanas, doble la dosis semanal de Hizentra.

Es posible que sea necesario adaptar la dosis para alcanzar la respuesta clínica deseada. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de dosis. En caso de deterioro clínico la dosis se puede aumentar hasta la máxima recomendada de 0,4 g/kg dosis semanal.

La terapia de mantenimiento de Hizentra en pacientes con PDIC no se ha estudiado en períodos superiores a 18 meses. Individualice la duración de cualquier tratamiento superior a 18 meses según la respuesta del paciente y la necesidad demostrada de continuar el tratamiento.

Se ha demostrado la eficacia de Hizentra con respecto a placebo después de cambiar de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV). Los datos directos comparativos para Hizentra versus IgIV no están disponibles. Ver, también, sección 5.1.

Población pediátrica
La posología en niños y adolescentes (0-18 años) es la misma que la de los adultos, ya que la posología para cada indicación se determina en función del peso corporal y se ajusta en función de los resultados clínicos en las indicaciones de la terapia sustitutiva.

Se evaluó Hizentra en 68 sujetos pediátricos con IDP de 2 a <12 años y en 57 adolescentes de 12 a <18 años. No se requirieron dosis pediátricas específicas para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero. Hizentra no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes pediátricos con PDIC menores de 18 años.

Población de edad avanzada
Puesto que la posología se determina en función del peso corporal y se ajusta en función de los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente, no se considera diferente la posología para la población de edad avanzada que aquélla para los sujetos de 18 a 65 años.
En estudios clínicos, Hizentra se evaluó en 13 sujetos con IDP > 65 años y no fue necesario realizar ajustes de dosis específicos para alcanzar los niveles de IgG en suero deseados.
En estudios clínicos, Hizentra se evaluó en 61 sujetos con PDIC > 65 años y no fue necesario realizar ajustes de dosis específicos para lograr el resultado clínico deseado.

Forma de administración
Para uso exclusivo por vía subcutánea.

Tratamiento a domicilio
En el tratamiento a domicilio la perfusión subcutánea se debe iniciar y supervisar por un profesional sanitario con experiencia en la orientación de pacientes para el tratamiento en casa. El profesional sanitario debe seleccionar la forma adecuada de perfusión (perfusión por empuje manual o asistida por dispositivo), según la situación médica individual del paciente y sus preferencias. Se pueden utilizar dispositivos para perfusión adecuados para la administración subcutánea de inmunoglobulinas. El paciente o cuidador debe ser instruido y formado en el uso de dispositivos para perfusión adecuados, en el mantenimiento de un diario de tratamiento, y en el reconocimiento y medidas a tomar en caso de reacciones adversas graves.

Hizentra se puede perfundir en lugares tales como el abdomen, el muslo, el brazo y/o la cadera lateral. Se puede utilizar más de un dispositivo de perfusión de forma simultánea. La cantidad de producto perfundido puede variar para cada lugar concreto. En el caso de niños, el lugar de perfusión se puede cambiar cada 5-15 ml. En adultos, se pueden administrar dosis de hasta 50 ml/lugar de perfusión. No existe un número limitado de lugares de perfusión. Los lugares de perfusión deben distar al menos 5 cm entre ellos.

Velocidad de perfusión
Hizentra se puede perfundir usando:
- un dispositivo de perfusión, o
- por empuje manual con una jeringa

La velocidad de perfusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente.

Perfusión asistida por dispositivo
La velocidad de perfusión inicial no debe exceder los 20 ml/hora/lugar.

En caso de buena tolerancia (ver también sección 4.4), la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta 35 ml/hora por lugar para las dos perfusiones posteriores. A partir de entonces, si el paciente tolera las perfusiones iniciales a la dosis completa por lugar y a la velocidad máxima, se puede considerar un aumento de la velocidad de perfusión en las perfusiones sucesivas a discreción del paciente y según el criterio de los profesionales de la salud.

Perfusión por empuje manual
La velocidad de perfusión inicial recomendada no debe exceder los 0,5 ml/min/lugar (30 ml/hora/lugar).
Si se tolera bien (ver también la sección 4.4), la velocidad de perfusión se puede aumentar hasta 2,0 ml/min/lugar (120 ml/hora/lugar). A partir de entonces, si el paciente tolera las perfusiones iniciales a la dosis completa por lugar y a la velocidad máxima, se puede considerar un aumento de la velocidad de perfusión en las perfusiones sucesivas a discreción del paciente y según el criterio de los profesionales de la salud.

Es posible que se requiera una aguja del calibre 24 o mayor (es decir, un número de calibre inferior) para permitir que los pacientes sean perfundidos a velocidades de flujo más altas. El uso de agujas más pequeñas (es decir, un número de calibre más alto) puede dificultar el empuje manual de Hizentra. Solo se puede perfundir un lugar de perfusión por jeringa. Si se requiere la administración con una jeringa de Hizentra adicional, se debe usar una nueva aguja de inyección estéril y cambiar el lugar de perfusión.

Si se utiliza una jeringa precargada de Hizentra para la administración mediante presión manual, se recomienda el uso de la presentación de jeringa precargada de 5 ml, 10 ml o 20 ml.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).
Pacientes con hiperprolinemia de tipo I o II.
Hizentra no debe administrarse por vía intravascular.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hizentra está indicada únicamente por vía subcutánea. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de *shock*.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección 4.2. Es necesario controlar estrechamente a los pacientes durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:
- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (ver sección 4.2).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. A fin de detectar posibles reacciones adversas, se vigile durante la

primera perfusión y durante una hora después de la misma en especial a los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con un producto alternativo, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la detención inmediata de la inyección. En caso de *shock*, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Hipersensibilidad
Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deben tratarse con Hizentra únicamente bajo una estrecha supervisión médica.

En casos muy raros, la inmunoglobulina humana normal puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia
Se han asociado con el uso de inmunoglobulinas episodios tromboembólicos arteriales y venosos entre los que se incluye el infarto de miocardio, la apoplejía, la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo de sufrir un episodio trombótico (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o de episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de los episodios tromboembólicos, incluida la dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficit neurológico localizado o dolor en el pecho, y se les debe indicar que contacten con su médico inmediatamente en caso de manifestarse estos síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de la administración de inmunoglobulinas.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)
Se han notificado casos de SMA asociados al uso de IgIV o IgSC. El síndrome generalmente comienza entre varias horas y 2 días después de la administración del tratamiento inmunitario con globulina. La SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea aguda, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presenten signos y síntomas de SMA deben someterse a una exploración neurológica profunda, que incluya estudios del LCR, para descartar otras causas de la meningitis. El abandono del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de la SMA al cabo de varios días y sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles
Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus sin envoltura VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus humano B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Interferencia con las pruebas serológicas
Después de la perfusión de inmunoglobulina, el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede llevar a unos resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de aloanticuerpos eritrocíticos (por ejemplo, la prueba de Coombs).

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial/jeringa; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Población pediátrica
Se aplican las mismas advertencias y precauciones a la población pediátrica.

Población de edad avanzada
Se aplican las mismas advertencias y precauciones a la población de edad avanzada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados vivos
La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubeola, antiparotiditis y antivaricela, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Población pediátrica
Pueden manifestarse las mismas interacciones en la población pediátrica.

Población de edad avanzada
Pueden manifestarse las mismas interacciones en la población de edad avanzada,

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos de ensayos clínicos prospectivos relativos al uso de inmunoglobulina humana normal en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, Hizentra debe administrarse con extrema precaución a las mujeres embarazadas. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.
El tratamiento continuado de la mujer embarazada asegura la inmunidad pasiva del recién nacido.

Lactancia
Los datos de ensayos clínicos prospectivos relativos al uso de inmunoglobulina humana normal en mujeres lactantes son limitados. Por lo tanto, Hizentra se debe administrar con extrema precaución a las mujeres en periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el recién nacido. Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al recién nacido.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales en relación a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hizentra tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, p. ej. mareos (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En ocasiones pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, *shock* anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Reacciones locales en los puntos de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picor, hematomas y erupción.

Para consultar la información relativa la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas
Se han observado reacciones adversas (RA) en ensayos clínicos de Hizentra: 7 estudios de fase III con pacientes con inmunodeficiencia primaria (n = 231), 2 estudios de fase IV con pacientes con IDP (n = 74), 1 estudio de fase III (n = 115) y 1 estudio extendido (n = 82) con pacientes con PDIC (total N = 502 pacientes; 26.646 perfusiones).

Las reacciones adversas notificadas en estos ensayos clínicos se resumen y clasifican a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés y nivel de término preferido), y frecuencias.

La frecuencia por paciente o por perfusión se ha evaluado utilizando los criterios siguientes: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y Muy raras (<1/10.000). En caso de notificaciones espontáneas de RAM poscomercialización, la frecuencia se clasifica como desconocida.
Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente.

Frecuencia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización, tasa de notificación por paciente o por perfusión

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	**RAM** (Término preferido de MedDRA, TP)	**Categoría de frecuencia de RAM por paciente**	**Categoría de frecuencia de RAM por perfusión**
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes	Raras
	Reacción anafiláctica	Desconocida	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Mareos	Frecuentes	Raras

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	**RAM** (Término preferido de MedDRA, TP)	**Categoría de frecuencia de RAM por paciente**	**Categoría de frecuencia de RAM por perfusión**
	Temblor (incluida hiperactividad psicomotora)	Poco frecuentes	Raras
	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Muy raras
	Sensación de ardor	Desconocida	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuentes	Muy raras
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuentes	Raras
	Rubefacción	Poco frecuentes	Raras
	Acontecimientos embólicos y tromboembólicos	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes
	Náuseas, vómitos	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito, urticaria	Frecuentes	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético, artralgia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Espasmos musculares y debilidad muscular	Poco frecuentes	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de perfusión	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Fatiga (incluido malestar general), pirexia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor en el pecho, enfermedad de tipo gripal, dolor	Frecuentes	Raras
	Escalofríos (que incluyen hipotermia)	Poco frecuentes	Raras
	Úlcera en el lugar de perfusión	Desconocida	Desconocida
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras

Población pediátrica
Los ensayos clínicos con Hizentra mostraron un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos con IDP.
Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos con PDIC menores de 18 años.

Población de edad avanzada
Estas mismas reacciones pueden manifestarse en la población de edad avanzada. Los datos sobre los ensayos clínicos no mostraron diferencias en el perfil de seguridad de los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes jóvenes.
La experiencia posautorización con Hizentra en pacientes mayores de 65 años tiene en general un perfil de seguridad similar al de los pacientes más jóvenes.

Ver la sección 4.4 para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitorización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se conocen las consecuencias de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para administración extravascular, código ATC: J06BA01.

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un espectro amplio de anticuerpos contra agentes infecciosos.
La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Por lo general, se prepara a partir de mezcla de plasmas procedente de una cantidad no inferior a 1.000 donantes. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales.

Mecanismo de acción
En inmunodeficiencia, dosis adecuadas de Hizentra pueden restaurar los niveles anormalmente bajos de anticuerpos de inmunoglobulina G al rango normal y, por lo tanto, ayudar a combatir las infecciones.
El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de reemplazo no está completamente dilucidado, pero incluye efectos inmunomoduladores.

IDP
En un ensayo pivotal prospectivo abierto de grupo único y multicéntrico europeo, un total de 51 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 3 y los 60 años, fueron tratados con Hizentra hasta 41 semanas. La dosis media semanal administrada fue de 0,12 g/kg de peso corporal (pc). Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 7,99 a 8,25 g/l. Los sujetos recibieron en total 1.831 perfusiones semanales de Hizentra.

En un ensayo prospectivo abierto de grupo único y multicéntrico en Estados Unidos, un total de 49 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 5 y los 72 años, fueron tratados con Hizentra hasta 15 meses. La dosis media semanal administrada fue de 0,23 g/kg peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 12,53 g/l. Los sujetos recibieron en total 2.264 perfusiones semanales de Hizentra.

No se observaron infecciones bacterianas graves en sujetos que recibieron Hizentra en los estudios clínicos durante el periodo de eficacia.

Para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de las velocidades de perfusión más altas administradas por empuje manual y asistida por bomba, 49 sujetos con PID de 2 a 75 años se incorporaron en el estudio HiLO (por sus siglas en inglés, Hizentra Label Optimization) de fase IV, abierto, multicéntrico, con grupos paralelos, no aleatorizado, y se trataron con Hizentra durante al menos 12 semanas (11 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años, 35 pacientes adultos de 18 a 65 años y 3 pacientes geriátricos mayores de 65 años). En el primer grupo de pacientes, que recibió Hizentra mediante la técnica de empuje manual (n = 16), se administraron de 2 a 7 perfusiones por semana con velocidades de flujo de 30, 60 y 120 ml/hora/lugar (ver sección 4.2). En el segundo grupo de pacientes, que recibió Hizentra mediante administración asistida por bomba (n = 18), se administraron perfusiones semanales de Hizentra con velocidades de flujo de 25, 50, 75 y 100 ml/hora/lugar. En un tercer grupo se evaluaron adicionalmente volúmenes de perfusión de 25, 40 y 50 ml por lugar en la administración asistida por

bomba de dosis semanales de Hizentra (n = 15). En los tres grupos cada parámetro de perfusión se usó durante 4 semanas, después de lo cual los sujetos que completaron con éxito la cantidad mínima requerida de perfusiones válidas podían cambiar al siguiente parámetro de perfusión más alto.
El punto final primario fue el porcentaje de sujetos que respondieron a un parámetro de perfusión más alto:

Grupo	**Parámetro de perfusión y tasa de respuesta (%)**			
1. velocidad de flujo con administración por empuje manual	**30 ml/hora/lugar**	**60 ml/hora/lugar**	**120 ml/hora/lugar**	-
	100,0%	100,0%	87,5%	-
2. velocidad de flujo con administración asistida por bomba	**25 ml/hora/lugar**	**50 ml/hora/lugar**	**75 ml/hora/lugar**	**100 ml/hora/ lugar**
	77,8%	77,8%	66,7%	61,1%
3. volumes con administración asistida por bomba	**25 ml/lugar**	**40 ml/lugar**	**50 ml/lugar**	-
	86,7%	73,3%	73,3%	-

Respondedor: en el grupo asistido por bomba, un sujeto que realizó ≥ 3 perfusiones válidas de 4 para un parámetro de perfusión; en el grupo de empuje manual, un sujeto que realizó ≥ 60% de perfusiones válidas para un parámetro de perfusión. Una perfusión se consideró válida si se lograba ≥ 95% del flujo/volumen planeado por ≥ 1 lugar de perfusión.

En general, el número de perfusiones sin reacciones locales graves versus el número total de perfusiones (tolerabilidad) fue ≥ 0,98 en todos los grupos para todos los parámetros de perfusión. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones mínimas de IgG en suero entre el valor inicial en el día 1 y el final del estudio en todos los sujetos.

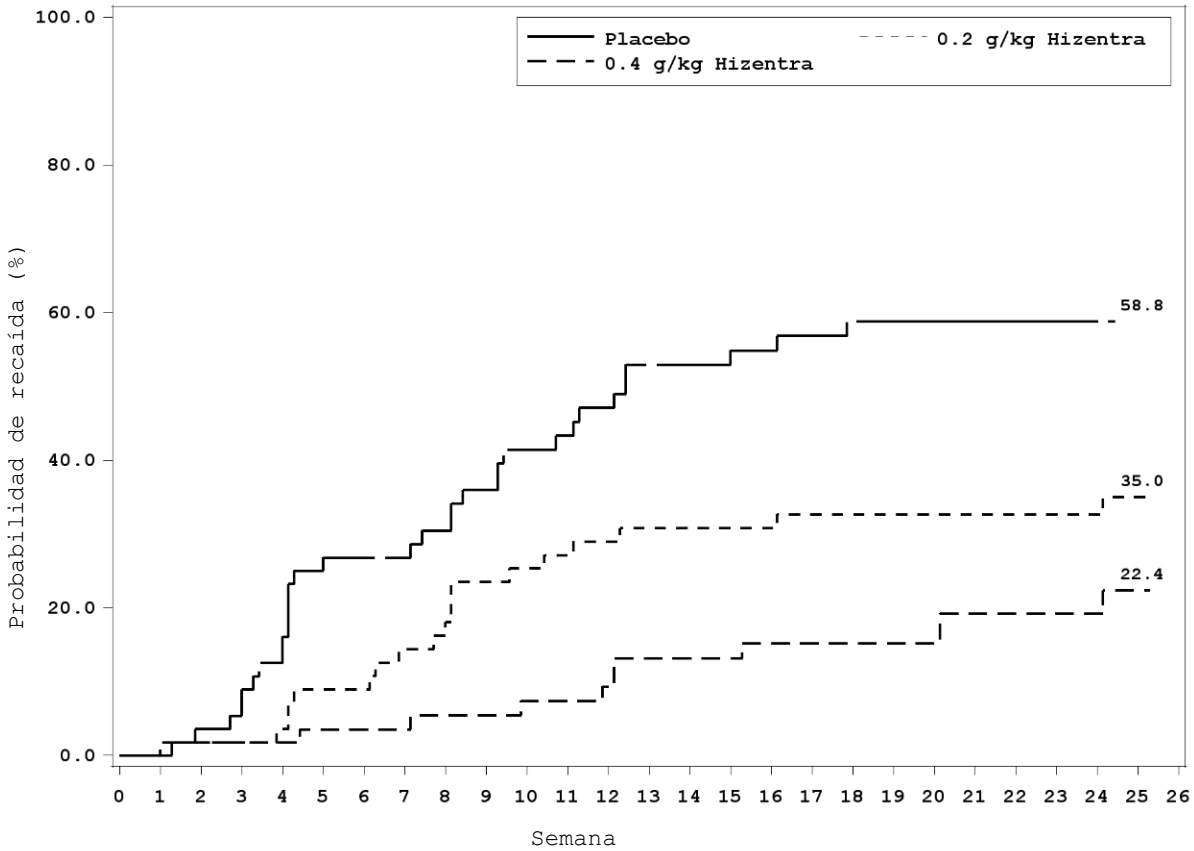
PDIC
Se ha evaluado la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad de Hizentra en pacientes con PDIC en el estudio PATH [Polineuropatía y tratamiento con Hizentra] en grupos paralelos de fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se aleatorizaron 172 adultos con PDIC definida o probable que fueron tratados previamente y que respondieron con IgIV al grupo de 0,2 g/kg peso corporal de Hizentra semanalmente, al de 0,4 g/kg peso corporal de Hizentra semanalmente o al de placebo, y se les hizo el seguimiento durante las 24 semanas posteriores. La duración media de la exposición fue de 118,9 días en el grupo de 0,2 g/kg peso corporal y 129 días en el grupo de 0,4 g/kg peso corporal de Hizentra (exposición máxima de 167 y 166 días en cada grupo, respectivamente). Los sujetos usaron generalmente 4 sitios de perfusión en paralelo (hasta 8 sitios en paralelo). En total, 57 sujetos recibieron 1.514 perfusiones en el grupo de placebo, 57 sujetos recibieron 2.007 perfusiones en el grupo de 0,2 g/kg de peso corporal de Hizentra y 58 sujetos recibieron 2.218 perfusiones en el grupo de 0,4 g/kg de peso corporal de Hizentra (en total 5.739 perfusiones).

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que tuvieron una recaída de la PDIC (definida como un aumento de ≥ 1 punto en la escala ajustada de la Causa y Tratamiento de la Neuropatía Inflamatoria (INCAT, por sus siglas en inglés) comparado con el inicio) o que fueron retirados por cualquier otra razón en el período de tratamiento con Hizentra.
Ambas dosis de Hizentra demostraron superioridad frente a placebo en la variable principal. Un porcentaje estadísticamente menor de los sujetos tratados con Hizentra, 32,8% para 0,4 g/kg peso corporal y 38,6% para 0,2 g/kg peso corporal, tuvo una recaída de la PDIC o fue retirado por otras razones comparado con un 63,2% de los sujetos tratados con placebo ($p < 0,001$ o $p = 0,007$, respectivamente). Cuando sólo se consideraba la recaída, las tasas de recaída de la PDIC fueron de 19,0% para 0,4 g/kg peso corporal de Hizentra y 33,3% para 0,2 g/kg peso corporal de Hizentra comparado con el 56,1% de placebo ($p < 0,001$ o $p = 0,012$, respectivamente). En consecuencia,

durante el período de tratamiento de hasta 24 semanas con Hizentra se evitaron recaídas en el 81% y el 67% de los sujetos en el grupo de 0,4 g/kg peso corporal y de 0,2 g/kg peso corporal respectivamente, mientras que en el grupo de placebo el 44% no tuvieron recaída.

Se evaluó el tiempo hasta la recaída de la PDIC (Figura 1), y las probabilidades correspondientes para la recaída de la PDIC basadas en las estimaciones de Kaplan-Meier fueron: placebo, 58,8%; 0,2g/kg peso corporal de Hizentra, 35,0%; y 0,4 g/kg peso corporal Hizentra, 22,4%. La tasa de riesgo (IC del 95%) para la dosis más baja y la dosis más alta comparado con placebo fueron 0,48 (0,27, 0,85) y 0,25 (0,12, 0,49), respectivamente.
La diferencia observada entre los grupos de 0,2 g/kg peso corporal y 0,4 g/kg peso corporal de Hizentra no alcanzó significación estadística.

Figura 1. Gráfica de series de tiempo de Kaplan-Meier para la recaída de la PDIC



En las puntuaciones de eficacia (puntuación INCAT, fuerza media de agarre y la puntuación de la suma del Consejo de Investigación Médica), los sujetos en ambos grupos de dosis de Hizentra se mantuvieron estables mientras que los sujetos en el grupo de placebo empeoraron. Los sujetos del grupo de dosis altas de Hizentra se mantuvieron estables en la escala de Rasch (Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS). Los sujetos en ambos grupos de dosis de Hizentra se mantuvieron con los valores electrofisiológicos estables.

Un estudio de extensión de fase III, multicéntrico y abierto de 48 semanas incluyó a 82 pacientes con PDIC del estudio PATH. El estudio de extensión investigó la seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia de mantenimiento de Hizentra en las dos dosis semanales, 0,2 g/kg y 0,4 g/kg peso corporal. Debido al diseño del estudio, el mismo sujeto podría recibir ambas dosis durante el estudio; 72 sujetos recibieron dosis de 0,4 g/kg y 73 sujetos recibieron dosis de 0,2 g/kg durante el período de evaluación de la eficacia. El período medio de evaluación de la eficacia fue de 125,8 días (rango: 1-330) en el grupo de 0,2 g/kg y de 196,1 días (rango: 1-330) en el grupo de 0,4 g/kg peso corporal. Los pacientes que completaron el estudio PATH pivotal sin recaída con una dosis de 0,4 g/kg de peso corporal e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión, tuvieron una tasa de recaída del 5,6% (1/18 pacientes). Para todos los pacientes que recibieron 0,4 g/kg peso corporal en el estudio de

extensión PATH, el 9,7% (7/72 pacientes) tuvo una recaída. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recaída con una dosis de 0,2 g/kg peso corporal e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión tuvieron una tasa de recaída del 50% (3/6 pacientes). Para todos los pacientes que recibieron 0,2 g/kg peso corporal en el estudio de extensión, el 47,9% (35/73 pacientes) tuvo una recaída. La titulación descendente en pacientes en el estudio de extensión que completaron el estudio PATH con cualquiera de las dosis de 0,4 g/kg a 0,2 g/kg peso corporal fue posible en el 67,9% de los sujetos (19/28 pacientes) sin presentar recaída; los 9 pacientes que recayeron, se recuperaron en las 4 semanas posteriores al tratamiento con una dosis de 0,4 g/kg peso corporal. La fuerza de agarre, la puntuación de la suma de MRC y la puntuación del percentil R-ODS se mantuvieron estables en comparación con la línea de base para los pacientes que nunca tuvieron una recaída en el estudio de extensión.

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de Hizentra se han establecido en pacientes pediátricos de 2 a 18 años. Hizentra se evaluó en 68 sujetos pediátricos con IDP de 2 a < 12 años y en 57 sujetos pediátricos de 12 a < 18 años. No hubo diferencias en los perfiles de farmacocinética, seguridad y eficacia en comparación con los sujetos adultos. No se necesitaron ajustes de dosis pediátricas específicas para alcanzar los niveles de IgG en suero deseados. No se observaron diferencias entre los pacientes adultos y pediátricos con IDP del estudio en las propiedades farmacodinámicas.
Hizentra no se ha evaluado en ensayos clínicos en pacientes pediátricos con PDIC menores de 18 años.

Población de edad avanzada
No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre los sujetos con IDP > 65 años y los sujetos con IDP de 18 a 65 años. En los estudios clínicos, Hizentra se evaluó en 13 pacientes con IDP > 65 años.
No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los sujetos con PDIC > 65 años y los sujetos con PDIC de 18 a 65 años. En los estudios clínicos con pacientes con PDIC, 61 sujetos mayores de 65 años fueron tratados con Hizentra.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución
Tras la administración subcutánea de Hizentra, se alcanzan los niveles máximos en suero después de aproximadamente dos días.

Eliminación
Las IgG y los complejos de IgG se metabolizan en las células del sistema reticuloendotelial.

IDP
En un ensayo clínico de fase III con Hizentra (n = 46), los sujetos alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas (mediana 8,1 g/l) durante un periodo de 29 semanas en el que recibieron dosis medias de entre 0,06 y 0,24 g/kg peso corporal.

Las simulaciones por medio de modelos farmacocinéticos poblacionales empíricos sugirieron que pueden obtenerse unos niveles comparables de exposición a IgG ($AUC_{0\text{-}14\ días}$, $C_{mín\ 14\ días}$) si se administra Hizentra por vía subcutánea cada dos semanas usando el doble de la dosis semanal durante la terapia de mantenimiento.
Estas simulaciones sugirieron además, que se pueden alcanzar concentraciones valle de IgG en suero comparables a administrar la dosis semanal de mantenimiento de Hizentra en cantidades proporcionales de manera más frecuente que una vez a la semana (p. ej., 2, 3, 5 veces a la semana o a diario).

La simulación de no administrar de 2-3 dosis diarias dio como resultado una disminución de la mediana de la concentración de IgG en suero ≤4% en comparación con una administración diaria constante. Al administrar las dosis no administradas al reiniciar la administración diaria de la dosis, el

perfil de la mediana de concentración se recuperó al cabo de 2 o 3 días. Sin embargo, si no se sustituían dichas dosis al reiniciar la administración, las concentraciones mínimas de IgG tardaban hasta 5-6 semanas en regresar al estado estacionario.

Población pediátrica
No se observaron diferencias entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos del estudio de IDP en los parámetros farmacocinéticos.

Población de edad avanzada
No se observaron diferencias generales en los parámetros farmacocinéticos entre sujetos IDP > 65 años y sujetos de 18 a 65 años.

PDIC
En el estudio PATH, los sujetos (n = 172) alcanzaron niveles mínimos sostenidos durante un período de 24 semanas al recibir dosis semanales de 0,2 g/kg peso corporal y 0,4 g/kg peso corporal, respectivamente. La media (SD, por sus siglas en inglés) de la concentración mínima de IgG después del tratamiento con Hizentra en el grupo 0,4 g/kg peso corporal fue de 20,4 (3,24) g/l y 15,4 (3,06) g/l en el grupo de 0,2 g/kg peso corporal. Las simulaciones con modelos de farmacocinética poblacional en el estudio PATH sugieren que se alcanza una exposición comparable de IgG (C_{max}, $AUC_{0\text{-}14\ días}$, $C_{mín,\ 14\ días}$) cuando se administra la dosis doble semanal de Hizentra cada dos semanas en los sujetos con PDIC. Estas simulaciones sugieren además que una exposición comparable de IgG se alcanza consecuentemente cuando la dosis de mantenimiento semanal de Hizentra se divide en varias dosis, más frecuentes (2 a 7 veces por semana) en la población de pacientes con PDIC.

Población pediátrica
Hizentra no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes pediátricos con PDIC menores de 18 años.

Población de edad avanzada
No se observaron diferencias generales en los parámetros farmacocinéticos entre los sujetos con PDIC > 65 años y los sujetos de 18 a 65 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son un constituyente normal del organismo humano. La L-prolina es un aminoácido fisiológico, no esencial.

Se ha evaluado la seguridad de Hizentra en varios estudios preclínicos, con especial referencia al excipiente, L-prolina. Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-prolina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

30 meses.
Una vez abierto el vial o la jeringa precargada envasada en el blíster, se debe usar la solución inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
No congelar.
Conservar el vial o el blíster con la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales
5, 10 o 20 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) y 50 ml de solución en un vial (vidrio tipo II), con un tapón (halobutilo), una cápsula de cierre (de aluminio plegado) y un disco *flip-off* (de plástico).

Tamaños de envase en 1, 10 o 20 viales:
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Jeringas precargadas
5, 10, 20 o 50 ml de solución en una jeringa precargada (copolímero de cicloolefina (CCO)) envasado en blíster con un paquete absorbente de oxígeno.

Envases de 1 jeringa precargada:
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Envases de 10 jeringas precargadas:
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml

Este envase no contiene toallitas con alcohol, agujas ni otros accesorios o equipos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Hizentra se presenta como solución lista para usar, en viales monouso o jeringas precargadas monouso. Hizentra se debe utilizar/perfundir lo antes posible después de abrir el vial o la jeringa en blíster precargada. No utilice Hizentra si el vial o la jeringa en blíster precargada están abiertos o defectuosos.

El medicamento debe encontrarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

La solución debe ser límpida y de color amarillo pálido o marrón claro.
No deben utilizarse soluciones que estén turbias o que contengan sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado, de todos los materiales que hayan estado en contacto con él y del paquete absorbente de oxígeno, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viales
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

Jeringas precargadas
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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de abril de 2011
Fecha de la primera renovación: 18 de febrero de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Berna 22
Suiza

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse, 76
D-35041 Marburg
Alemania

O

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australia
El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **Liberación oficial de lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter c, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (vial)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea
inmunoglobulina humana normal (IgSC)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene:
Inmunoglobulina humana normal 200 mg
IgG..... ≥ 98%
IgA.....≤ 50 microgramos

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-prolina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

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

Vial(es)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso exclusivo por vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No inyectar por vía intravascular.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Hizentra
1 g
2 g
4 g
10 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (jeringa precargada)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea en jeringa precargada
inmunoglobulina humana normal (IgSC)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene:
Inmunoglobulina humana normal 200 mg
IgG..... ≥ 98%
IgA.....≤ 50 microgramos

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-prolina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

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

Jeringa(s) precargada(s)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso exclusivo por vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No inyectar por vía intravascular.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/687/015 1 jeringa precargada x 5 ml
EU/1/11/687/016 10 jeringas precargadas x 5 ml
EU/1/11/687/017 1 jeringa precargada x 10 ml
EU/1/11/687/018 10 jeringas precargadas x 10 ml
EU/1/11/687/019 1 jeringa precargada x 20 ml
EU/1/11/687/020 10 jeringas precargadas x 20 ml
EU/1/11/687/023 1 jeringa precargada x 50 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Hizentra
1 g
2 g
4 g
10 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea
inmunoglobulina humana normal (IgSC)
Para uso exclusivo por vía subcutánea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea en jeringa precargada
inmunoglobulina humana normal (IgSC)
Para uso exclusivo por vía subcutánea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea
inmunoglobulina humana normal (IgSC = **I**nmuno**g**lobulina **S**ub**c**utánea)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hizentra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra
3. Cómo usar Hizentra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hizentra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Hizentra y para qué se utiliza

Qué es Hizentra
Hizentra pertenece a la clase de medicamentos llamados inmunoglobulinas humanas normales. Las inmunoglobulinas también se conocen como anticuerpos y son proteínas de la sangre que ayudan al organismo a luchar contra las infecciones.

Cómo actúa Hizentra
Hizentra contiene inmunoglobulinas que se han obtenido de la sangre de personas sanas. Las inmunoglobulinas son producidas por el sistema inmunológico del cuerpo. Ayudan al cuerpo a combatir infecciones causadas por bacterias y virus o a mantener el equilibrio en el sistema inmunológico (conocido como inmunomodulación). El medicamento funciona exactamente igual que las inmunoglobulinas presentes de forma natural en la sangre.

Para qué se utiliza Hizentra
Terapia sustitutiva
Hizentra se utiliza para elevar los niveles anormalmente bajos de inmunoglobulina en la sangre hasta los niveles normales (terapia sustitutiva). El medicamento se usa en adultos y niños (0-18 años) en las situaciones siguientes:

1. <u>Tratamiento de pacientes que nacen con una menor capacidad o con incapacidad para producir inmunoglobulinas (inmunodeficiencias primarias). Esto incluye condiciones del tipo:</u>
   - Niveles bajos de inmunoglobulina (hipogammaglobulinemia) o ausencia de inmunoglobulinas en la sangre (agammaglobulinemia)
   - Combinación de niveles bajos de inmunoglobulinas, infecciones frecuentes e incapacidad de producir los niveles adecuados de anticuerpos tras una vacunación (inmunodeficiencia común variable)
   - Combinación de niveles bajos o ausencia de inmunoglobulinas, y ausencia o no funcionalidad de las células inmunes (inmunodeficiencia combinada grave)
   - Carencia de ciertas subclases de inmunoglobulina G que provocan infecciones recurrentes.

2. Tratamiento de pacientes con niveles de inmunoglobulina bajos o disfuncionales en condiciones adquiridas (inmunodeficiencia secundaria) que experimentan infecciones graves o recurrentes debido a un sistema inmunológico debilitado como resultado de otras condiciones o tratamientos.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con PDIC
Hizentra también se utiliza en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), un tipo de enfermedad autoinmune. PDIC se caracteriza por la inflamación crónica de los nervios periféricos que causan debilidad muscular y/o entumecimiento principalmente en piernas y brazos. Se cree que el ataque de las defensas del cuerpo acentúa esa inflamación y las inmunoglobulinas de Hizentra ayudan a proteger los nervios del ataque (terapia inmunomoduladora).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra

NO perfusionar Hizentra**:**
► Si es alérgico a las inmunoglobulinas humanas, al polisorbato 80 o a la L-prolina.
  ➔ Informe a su médico o profesional sanitario antes del tratamiento si ha sufrido alguna intolerancia a alguno de estos componentes anteriormente.
► Si sufre hiperprolinemia (un trastorno genético causado por la presencia en sangre de altos niveles del aminoácido prolina).
► En vasos sanguíneos.

Advertencias y precauciones
➔ Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Hizentra.

Usted puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas sin saberlo. No obstante, las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden darse aunque haya recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien. Esto puede ocurrir sobre todo si no tiene suficiente cantidad de la inmunoglobulina tipo A (IgA) en la sangre (deficiencia de IgA).
➔ Informe a su médico o profesional sanitario si padece una deficiencia de inmunoglobulina de tipo A (IgA) antes de iniciar el tratamiento. Hizentra contiene cantidades residuales de IgA que pueden provocar reacciones alérgicas.
En estos casos raros, pueden producirse reacciones alérgicas, como una disminución repentina de la tensión arterial o un *shock* (ver también sección 4. "Posibles efectos adversos").
➔ Si nota síntomas de este tipo durante la perfusión de Hizentra, detenga la perfusión y contacte con su médico o vaya al hospital más cercano de forma inmediata.

➔ Informe a su médico si tiene antecedentes de afección cardíaca o vascular, o si ha sufrido la formación de coágulos sanguíneos, tiene la sangre demasiado espesa o ha estado inmovilizado durante algún tiempo. Estos factores pueden aumentar su riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo después de tomar Hizentra. Asimismo, indique a su médico qué medicamentos está tomando, ya que algunos contienen estrógenos (una hormona que se encuentra, por ejemplo, en las píldoras anticonceptivas) que pueden aumentar su riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta signos y síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de una extremidad, debilidad o adormecimiento de un lado del cuerpo después de haber tomado Hizentra.

➔ Póngase en contacto con su médico si experimenta los siguientes signos y síntomas: dolor de cabeza agudo, rigidez de cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos después de haber tomado Hizentra. Su médico decidirá si es necesario realizar más pruebas y si debe seguir tomando el tratamiento con Hizentra.

Su profesional sanitario evitará posibles complicaciones comprobando que:
► Usted no es sensible a la inmunoglobulina humana normal.
  El producto debe inyectarse a una velocidad lenta inicialmente. Debe respetarse estrictamente la velocidad de inyección recomendada en el apartado 3 “Cómo usar Hizentra”.
► Se vigila minuciosamente la presencia de cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión, especialmente si:

- es la primera vez que recibe inmunoglobulina humana normal
- ha cambiado de tratamiento con otro medicamento
- ha transcurrido un periodo prolongado (más de ocho semanas) desde la última perfusión que recibió.

En estos casos, se le deberá observar durante la primera perfusión y durante una hora después de la misma. Si los puntos arriba mencionados no pueden aplicársele a usted, se recomienda su observación durante al menos 20 minutos después de la administración.

Interacción de Hizentra con otros medicamentos

➔ Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

➔ No debe mezclar Hizentra con otros medicamentos.

➔ Antes de vacunarse, informe a su médico acerca de su tratamiento con Hizentra.
Hizentra puede alterar el efecto de algunas vacunas con virus vivos como la vacuna contra el sarampión, rubeola, parotiditis y varicela. Por tanto, tras la administración de estos medicamentos, deberá esperar por lo menos 3 meses antes de recibir una vacuna viva atenuada. En el caso de la vacuna contra el sarampión, esta alteración puede persistir hasta 1 año.

Embarazo, lactancia y fertilidad

➔ Si está embarazada o en período de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá si puede recibir Hizentra durante el embarazo o mientras esté dando el pecho.

No se han desarrollado estudios con Hizentra en mujeres embarazadas. No obstante, se han utilizado medicamentos que contienen inmunoglobulina en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia desde hace años y no se han observado efectos perjudiciales en el curso del embarazo o en el bebé.

Si está dando el pecho y recibe Hizentra, las inmunoglobulinas del medicamento pueden también hallarse en la leche materna. Por tanto, su bebé puede estar protegido ante algunas infecciones.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Hizentra, los pacientes pueden experimentar efectos, como mareos o náuseas, que podrían afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si esto sucede, no debe conducir ni usar máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

Hizentra contiene prolina

No debe tomar este medicamento si sufre de hiperprolinemia (ver también el apartado 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra”). Informe a su médico antes del tratamiento.

Otra información importante sobre Hizentra

Análisis de sangre

Después de recibir Hizentra, los resultados de algunos análisis de sangre (pruebas serológicas) pueden estar alterados durante algún tiempo.

➔ Antes de realizar cualquier análisis de sangre, informe a su médico acerca de su tratamiento con Hizentra.

Información acerca de los componentes de Hizentra

Hizentra se elabora a partir de plasma de sangre humana (esta es la parte líquida de la sangre). Cuando los medicamentos se fabrican a partir de la sangre o el plasma humano, se ponen en práctica ciertas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

➔ una selección meticulosa de los donantes de sangre o plasma para garantizar la exclusión de los posibles portadores de infecciones, *y*

➔ el examen de cada donación y de las mezclas de plasmas para comprobar la ausencia de signos de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen pasos en el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden desactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la

posibilidad de transmitir una infección. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o que aparezca, o de cualquier otro tipo de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado), y para los virus sin envoltura, como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

➔ Se recomienda encarecidamente que, cada vez que usted reciba una dosis de Hizentra, tome nota del nombre y del número de lote del producto, con el fin de mantener un registro de los lotes usados (ver la sección 3, "Cómo usar Hizentra").

Hizentra contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial/jeringa; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Hizentra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Dosis
Su médico decidirá qué cantidad de Hizentra recibirá usted, en función de su peso y respuesta al tratamiento.
La dosis o el intervalo de administración no se deben cambiar sin consultar a su médico.
Si cree que debe recibir Hizentra de forma más o menos frecuente, por favor, consulte a su médico.
Si cree que se le ha olvidado una dosis, hable con su médico lo antes posible.

Terapia sustitutiva
Su médico determinará si usted necesita una dosis de carga (para adultos y niños) de al menos 1 a 2,5 ml/kg de peso corporal dividida en varios días. Después se administrarán dosis de mantenimiento a intervalos repetidos, de una vez al día a una vez cada dos semanas, para alcanzar una dosis mensual acumulada de entre 2 y 4 ml/kg de peso corporal. Su profesional sanitario podría ajustar la dosis basándose en su respuesta al tratamiento.

Terapia inmunomoduladora
Su médico iniciará la terapia con Hizentra una semana después de su última perfusión intravenosa de inmunoglobulina administrándola bajo la piel (por manera subcutánea) con una dosis semanal de 1,0 a 2,0 ml/kg de peso corporal. Su médico determinará su dosis semanal de Hizentra. Las dosis semanales de mantenimiento se pueden dividir en dosis más pequeñas y administrarse con la frecuencia que se requiera durante la semana. Para pautas cada dos semanas, su médico duplicará la dosis semanal de Hizentra. Su profesional de la salud puede ajustar la dosis en función de su respuesta al tratamiento.

Forma y vía de administración
En el caso del tratamiento en casa, este debe iniciarlo un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia/PDIC con IgSC y en la instrucción de pacientes para el tratamiento en casa.

Se le instruirá y formará en:
- técnicas de perfusión aséptica,
- el mantenimiento de un diario de tratamiento, y
- medidas a tomar en caso de efectos adversos graves.

Punto(s) de perfusión
➔ Administre Hizentra únicamente por vía subcutánea.
➔ Puede perfundir Hizentra en puntos tales como el abdomen, el muslo, el brazo y la parte lateral de la cadera. En caso de dosis altas (> 50 ml), administrar en múltiples puntos.

- ➔ Puede usar un número ilimitado de puntos de inyección de forma simultánea. Los puntos donde se aplican las inyecciones deben distar al menos 5 cm entre ellos.
- ➔ Si usa la técnica de perfusión asistida por dispositivo (por ejemplo, perfusión asistida por bomba), puede usar de forma simultánea más de un dispositivo de perfusión.
- ➔ Si usa la técnica de perfusión por empuje manual con una jeringa, puede usar solo un lugar de perfusión por jeringa. Si necesita administrar una jeringa adicional de Hizentra, debe usar una nueva aguja de inyección estéril y cambiar el lugar de perfusión.
- ➔ El volumen de producto perfundido en un sitio determinado puede variar.

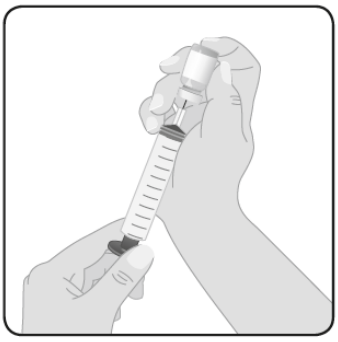
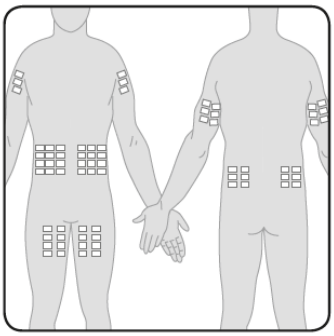
Velocidad(es) de perfusión
Su médico determinará la técnica de perfusión adecuada y la velocidad de perfusión para usted teniendo en cuenta su dosis individual, frecuencia de dosificación y tolerabilidad del producto.

Perfusión asistida por dispositivo:
La velocidad de perfusión inicial recomendada es de hasta 20 ml/hora por punto. Si es bien tolerada, la velocidad de perfusión se puede aumentar de forma gradual a 35 ml/hora por punto para las dos perfusiones posteriores. A partir de entonces, la velocidad de perfusión se puede aumentar según su tolerabilidad.

Perfusión por empuje manual:
La velocidad de perfusión inicial recomendada es de hasta 0,5 ml/min por punto (30 ml/hora por punto). Si es bien tolerada, la velocidad de perfusión se puede aumentar hasta 2,0 ml/min por punto (120 ml/hora por punto) para perfusiones posteriores. A partir de entonces, la velocidad de perfusión se puede aumentar aún más según su tolerabilidad.

Instrucciones de uso

Siga los siguientes pasos y use una técnica aséptica para administrar Hizentra.	
1	**Limpie la superficie** Limpie a fondo la mesa u otra superficie plana usando un paño antiséptico.
2	**Ensamble los accesorios** Coloque Hizentra y el resto de accesorios y equipos necesarios para la perfusión sobre una superficie limpia y plana.
3	**Lávase y séquese a fondo las manos**
4	**Revise los viales** Inspeccione visualmente en Hizentra la presencia de partículas en la solución o la decoloración de la solución, así como la fecha de caducidad antes de administrar Hizentra. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas. No use soluciones que se hayan congelado. Administre la solución cuando se encuentre a temperatura ambiente o a temperatura corporal. Una vez abierto el vial, use la solución inmediamente.
5	**Preparación de Hizentra para perfusión** ***Limpie el tapón del vial*** – Retire la cápsula protectora del vial y deje al descubierto la porción central del tapón de goma. Limpie el tapón con un paño con alcohol o con un preparado antiséptico y deje que se seque. ***Transfiera Hizentra a la jeringa para perfusión*** – Acople el dispositivo de transferencia o la aguja a una jeringa estéril, usando una técnica aséptica. Si utiliza un dispositivo de transferencia (punzón ventilado), siga las instrucciones indicadas por el fabricante del dispositivo. Si utiliza una aguja, eche hacia atrás el émbolo para tomar aire en la jeringa en cantidad similar a la cantidad de Hizentra que se retirará. A continuación, inserte la aguja en el centro del tapón del vial y, evitando la formación de espuma, inyecte el aire en la cámara de aire del vial (no en el líquido). Finalmente, retire el volumen deseado de Hizentra. En

	caso de que utilice varios viales para conseguir la dosis deseada, repita este paso. 
6	**Prepare el conector** Acople el conector de administración o el equipo de agujas a la jeringa. Cebe el conector para eliminar el aire restante.
7	**Prepare el(los) punto(s) de perfusión** **Seleccione el(los) punto(s) de perfusión –** El número y la localización de los puntos de perfusión dependen del volumen total de la dosis. Cada punto de perfusión debe estar separado por al menos 5 cm. Puede utilizar un número ilimitado de puntos de perfusión de forma simultánea.  **Limpie el(los) punto(s) de perfusión** utilizando una preparación cutánea antiséptica. Deje que cada punto se seque antes de proceder.
8	**Inserte la aguja** Tome la piel entre 2 dedos e inserte la aguja en el tejido subcutáneo. **Asegure la aguja a la piel** – En caso necesario, use una gasa y esparadrapo o apósito transparente para asegurar la aguja en su sitio.
9	**Perfunda Hizentra** Inicie la perfusión. Si utiliza una bomba de perfusión, siga las instrucciones del fabricante.
10	**Registre la perfusión** Registre los siguientes datos en su diario de tratamiento: • la fecha de administración, • el número de lote del medicamento, y • el volumen perfundido, la velocidad de flujo, el número y la localización de los puntos de perfusión.
11	**Limpieza** Deseche el producto no utilizado y todos los accesorios de administración utilizados después de la administración de acuerdo con los requisitos locales.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este producto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si usa más Hizentra del que debe
Informe a su médico a la mayor brevedad si cree que ha recibido demasiado Hizentra.

Si olvidó usar Hizentra
Informe a su médico a la mayor brevedad si cree que ha omitido una dosis.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

► En casos aislados, puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas y se pueden producir reacciones alérgicas como un descenso repentino de la tensión arterial o shock (p. ej., se puede sentir aturdido o mareado, sentir mareo al levantarse, tener las manos y los pies fríos, una sensación anómala de latido cardíaco o dolor torácico o tener visión borrosa).
► En casos aislados, puede experimentar dolor y/o hinchazón de un brazo o pierna con calor en la zona afectada, decoloración de un brazo o pierna, falta de aliento inexplicable, dolor torácico o malestar que empeora con la respiración profunda, pulso rápido inexplicable, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, confusión repentina o dificultad para hablar o comprender, que podrían ser signos de un coágulo de sangre.
► En casos aislados, puede tener un fuerte dolor de cabeza con náuseas, vómitos, rigidez en el cuello, fiebre y sensibilidad a la luz, que podrían ser signos de SMA (síndrome de meningitis aséptica), que es una inflamación temporal no infecciosa reversible de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal.

➔ Si nota tales signos durante la perfusión de Hizentra, interrumpa la perfusión y vaya al hospital más cercano de forma inmediata.

Ver también la sección 2 de este prospecto sobre el riesgo de reacciones alérgicas, coágulos de sangre y SMA.

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos controlados se presentan en orden decreciente de frecuencia. Los efectos adversos observados postcomercialización son de frecuencia desconocida:

Los efectos adversos siguientes son **muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):
- Dolor de cabeza
- Erupción
- Reacciones en la zona de perfusión

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100):
- Mareos
- Migraña
- Presión arterial aumentada (hipertensión)
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Malestar general (náuseas)
- Vómitos
- Picor (prurito)
- Ronchas (urticaria)
- Dolor relacionado con los músculos y huesos (dolor musculoesquelético)
- Fiebre
- Dolor articular (artralgia)
- Cansancio (fatiga), que incluye indisposición (malestar general)
- Dolor en el pecho
- Síntomas similares a los de la gripe
- Dolor

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000):

- Hipersensibilidad
- Movimientos de agitación involuntarios en una o más partes del cuerpo (temblores, incluida hiperactividad psicomotora)
- Latido cardiaco rápido (taquicardia)
- Enrojecimiento
- Espasmos musculares
- Debilidad muscular
- Escalofríos, que incluye temperatura corporal baja
- Resultados anómalos de análisis de sangre que pueden indicar alteraciones de las funciones hepática y renal

En casos aislados, puede ocurrir una úlcera en el lugar de perfusión o sensación de ardor.

➔ Puede reducir posibles efectos adversos si perfunde lentamente Hizentra.

Estos efectos adversos pueden producirse aunque usted haya recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien.

Consulte también la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra", donde encontrará información adicional sobre los factores que pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hizentra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de EXP.
- Debe utilizarla/perfundirla lo antes posible después de abrir el vial. No utilice Hizentra si el vial está abierto o defectuoso.
- No conservar a temperatura superior a 25 °C.
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hizentra
- El **principio activo** es la inmunoglobulina humana normal. Un ml contiene 200 mg de inmunoglobulina humana normal, de la cual al menos un 98% es inmunoglobulina de tipo G (IgG).
  El porcentaje aproximado de las subclases de IgG es el siguiente:
  IgG1 ..... 69%
  IgG2 ..... 26%
  IgG3 ..... 3%
  IgG4 ..... 2%
  Este medicamento contiene trazas de IgA (no más de 50 microgramos/ml).

- Los **demás componentes** (excipientes) son L-prolina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Hizentra y contenido del envase
Hizentra es una solución inyectable subcutánea (200 mg/ml). El color puede variar de amarillo pálido a marrón claro.
Hizentra está disponible en viales de 5, 10, 20 o 50 ml.
Hizentra también está disponible en jeringas precargadas de 5, 10, 20 y 50 ml.

Tamaños de envases
Packs de 1, 10 o 20 viales.

Hizentra también está disponible en envases de 1 (para 5, 10, 20, 50 ml) o 10 (para 5, 10, 20 ml) jeringas precargadas.

Por favor, tenga en cuenta que este envase no contiene toallitas con alcohol, agujas ni otros accesorios o equipos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
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

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

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

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

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

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

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

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 srl
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 69 305 17254

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

Hizentra 200 mg/ml solución inyectable subcutánea en jeringa precargada
inmunoglobulina humana normal (IgSC = **I**nmuno**g**lobulina **S**ub**c**utánea)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hizentra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra
3. Cómo usar Hizentra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hizentra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Hizentra y para qué se utiliza

Qué es Hizentra
Hizentra pertenece a la clase de medicamentos llamados inmunoglobulinas humanas normales. Las inmunoglobulinas también se conocen como anticuerpos y son proteínas de la sangre que ayudan al organismo a luchar contra las infecciones.

Cómo actúa Hizentra
Hizentra contiene inmunoglobulinas que se han obtenido de la sangre de personas sanas. Las inmunoglobulinas son producidas por el sistema inmunológico del cuerpo. Ayudan al cuerpo a combatir infecciones causadas por bacterias y virus o a mantener el equilibrio en el sistema inmunológico (conocido como inmunomodulación). El medicamento funciona exactamente igual que las inmunoglobulinas presentes de forma natural en la sangre.

Para qué se utiliza Hizentra
Terapia sustitutiva
Hizentra se utiliza para elevar los niveles anormalmente bajos de inmunoglobulina en la sangre hasta los niveles normales (terapia sustitutiva). El medicamento se usa en adultos y niños (0-18 años) en las situaciones siguientes:

1. <u>Tratamiento de pacientes que nacen con una menor capacidad o con incapacidad para producir inmunoglobulinas (inmunodeficiencias primarias). Esto incluye condiciones del tipo:</u>
   - Niveles bajos de inmunoglobulina (hipogammaglobulinemia) o ausencia de inmunoglobulinas en la sangre (agammaglobulinemia)
   - Combinación de niveles bajos de inmunoglobulinas, infecciones frecuentes e incapacidad de producir los niveles adecuados de anticuerpos tras una vacunación (inmunodeficiencia común variable)
   - Combinación de niveles bajos o ausencia de inmunoglobulinas, y ausencia o no funcionalidad de las células inmunes (inmunodeficiencia combinada grave)
   - Carencia de ciertas subclases de inmunoglobulina G que provocan infecciones recurrentes.

2. Tratamiento de pacientes con niveles de inmunoglobulina bajos o disfuncionales en condiciones adquiridas (inmunodeficiencia secundaria) que experimentan infecciones graves o recurrentes debido a un sistema inmunológico debilitado como resultado de otras condiciones o tratamientos.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con PDIC
Hizentra también se utiliza en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), un tipo de enfermedad autoinmune. PDIC se caracteriza por la inflamación de los nervios periféricos que causan debilidad muscular y/o entumecimiento principalmente en piernas y brazos. Se cree que el ataque de las defensas del cuerpo acentúa esa inflamación y las inmunoglobulinas de Hizentra ayudan a proteger los nervios del ataque (terapia inmunomoduladora).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra

NO perfusionar Hizentra**:**
► Si es alérgico a las inmunoglobulinas humanas, al polisorbato 80 o a la L-prolina.
  ➔ Informe a su médico o profesional sanitario antes del tratamiento si ha sufrido alguna intolerancia a alguno de estos componentes anteriormente.
► Si sufre hiperprolinemia (un trastorno genético causado por la presencia en sangre de altos niveles del aminoácido prolina).
► En vasos sanguíneos.

Advertencias y precauciones
➔ Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Hizentra.

Usted puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas sin saberlo. No obstante, las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden darse aunque haya recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien. Esto puede ocurrir sobre todo si no tiene suficiente cantidad de la inmunoglobulina tipo A (IgA) en la sangre (deficiencia de IgA).
➔ Informe a su médico o profesional sanitario si padece una deficiencia de inmunoglobulina de tipo A (IgA) antes de iniciar el tratamiento. Hizentra contiene cantidades residuales de IgA que pueden provocar reacciones alérgicas.
En estos casos raros, pueden producirse reacciones alérgicas, como una disminución repentina de la tensión arterial o un *shock* (ver también sección 4. "Posibles efectos adversos").
➔ Si nota síntomas de este tipo durante la perfusión de Hizentra, detenga la perfusión y contacte con su médico o vaya al hospital más cercano de forma inmediata.

➔ Informe a su médico si tiene antecedentes de afección cardíaca o vascular, o si ha sufrido la formación de coágulos sanguíneos, tiene la sangre demasiado espesa o ha estado inmovilizado durante algún tiempo. Estos factores pueden aumentar su riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo después de tomar Hizentra. Asimismo, indique a su médico qué medicamentos está tomando, ya que algunos contienen estrógenos (una hormona que se encuentra, por ejemplo, en las píldoras anticonceptivas) que pueden aumentar su riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta signos y síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de una extremidad, debilidad o adormecimiento de un lado del cuerpo después de haber tomado Hizentra.

➔ Póngase en contacto con su médico si experimenta los siguientes signos y síntomas: dolor de cabeza agudo, rigidez de cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos después de haber tomado Hizentra. Su médico decidirá si es necesario realizar más pruebas y si debe seguir tomando el tratamiento con Hizentra.

Su profesional sanitario evitará posibles complicaciones comprobando que:
► Usted no es sensible a la inmunoglobulina humana normal.
  El producto debe inyectarse a una velocidad lenta inicialmente. Debe respetarse estrictamente la velocidad de inyección recomendada en el apartado 3 “Cómo usar Hizentra”.
► Se vigila minuciosamente la presencia de cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión, especialmente si:

- es la primera vez que recibe inmunoglobulina humana normal
- ha cambiado de tratamiento con otro medicamento
- ha transcurrido un periodo prolongado (más de ocho semanas) desde la última perfusión que recibió.

En estos casos, se le deberá observar durante la primera perfusión y durante una hora después de la misma. Si los puntos arriba mencionados no pueden aplicársele a usted, se recomienda su observación durante al menos 20 minutos después de la administración.

Interacción de Hizentra con otros medicamentos

➔ Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

➔ No debe mezclar Hizentra con otros medicamentos.

➔ Antes de vacunarse, informe a su médico acerca de su tratamiento con Hizentra.
Hizentra puede alterar el efecto de algunas vacunas con virus vivos como la vacuna contra el sarampión, rubeola, parotiditis y varicela. Por tanto, tras la administración de estos medicamentos, deberá esperar por lo menos 3 meses antes de recibir una vacuna viva atenuada. En el caso de la vacuna contra el sarampión, esta alteración puede persistir hasta 1 año.

Embarazo, lactancia y fertilidad

➔ Si está embarazada o en período de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá si puede recibir Hizentra durante el embarazo o mientras esté dando el pecho.

No se han desarrollado estudios con Hizentra en mujeres embarazadas. No obstante, se han utilizado medicamentos que contienen inmunoglobulina en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia desde hace años y no se han observado efectos perjudiciales en el curso del embarazo o en el bebé.

Si está dando el pecho y recibe Hizentra, las inmunoglobulinas del medicamento pueden también hallarse en la leche materna. Por tanto, su bebé puede estar protegido ante algunas infecciones.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Hizentra, los pacientes pueden experimentar efectos, como mareos o náuseas, que podrían afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si esto sucede, no debe conducir ni usar máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

Hizentra contiene prolina

No debe tomar este medicamento si sufre de hiperprolinemia (ver también el apartado 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra”). Informe a su médico antes del tratamiento.

Otra información importante sobre Hizentra

Análisis de sangre

Después de recibir Hizentra, los resultados de algunos análisis de sangre (pruebas serológicas) pueden estar alterados durante algún tiempo.

➔ Antes de realizar cualquier análisis de sangre, informe a su médico acerca de su tratamiento con Hizentra.

Información acerca de los componentes de Hizentra

Hizentra se elabora a partir de plasma de sangre humana (esta es la parte líquida de la sangre). Cuando los medicamentos se fabrican a partir de la sangre o el plasma humano, se ponen en práctica ciertas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

➔ una selección meticulosa de los donantes de sangre o plasma para garantizar la exclusión de los posibles portadores de infecciones, *y*

➔ el examen de cada donación y de las mezclas de plasmas para comprobar la ausencia de signos de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen pasos en el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden desactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la

posibilidad de transmitir una infección. Esto también es cierto en el caso de patógenos de naturaleza desconocida o de cualquier otro tipo de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado), y para los virus sin envoltura, como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

➔ Se recomienda encarecidamente que, cada vez que usted reciba una dosis de Hizentra, tome nota del nombre y del número de lote del producto, con el fin de mantener un registro de los lotes usados (ver la sección 3, "Cómo usar Hizentra").

Hizentra contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial/jeringa; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Hizentra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Dosis
Su médico decidirá qué cantidad de Hizentra recibirá usted, en función de su peso y respuesta al tratamiento.
La dosis o el intervalo de administración no se deben cambiar sin consultar a su médico.
Si cree que debe recibir Hizentra de forma más o menos frecuente, por favor, consulte a su médico.
Si cree que se le ha olvidado una dosis, hable con su médico lo antes posible.

Terapia sustitutiva
Su médico determinará si usted necesita una dosis de carga (para adultos y niños) de al menos 1 a 2,5 ml/kg de peso corporal dividida en varios días. Después se administrarán dosis de mantenimiento a intervalos repetidos, de una vez al día a una vez cada dos semanas, para alcanzar una dosis mensual acumulada de entre 2 y 4 ml/kg de peso corporal. Su profesional sanitario podría ajustar la dosis basándose en su respuesta al tratamiento.

Terapia inmunomoduladora
Su médico iniciará la terapia con Hizentra una semana después de su última perfusión intravenosa de inmunoglobulina administrándola bajo la piel (por manera subcutánea) con una dosis semanal de 1,0 a 2,0 ml/kg de peso corporal. Su médico determinará su dosis semanal de Hizentra. Las dosis semanales de mantenimiento se pueden dividir en dosis más pequeñas y administrarse con la frecuencia que se requiera durante la semana. Para pautas cada dos semanas, su médico duplicará la dosis semanal de Hizentra. Su profesional de la salud puede ajustar la dosis en función de su respuesta al tratamiento.

Forma y vía de administración
En el caso del tratamiento en casa, este debe iniciarlo un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia/PDIC con IgSC y en la instrucción de pacientes para el tratamiento en casa.

Se le instruirá y formará en:
- técnicas de perfusión aséptica,
- el mantenimiento de un diario de tratamiento, y
- medidas a tomar en caso de efectos adversos graves.

Punto(s) de perfusión
➔ Administre Hizentra únicamente por vía subcutánea.
➔ Puede perfundir Hizentra en puntos tales como el abdomen, el muslo, el brazo y la parte lateral de la cadera. En caso de dosis altas (> 50 ml), administrar en múltiples puntos.

- ➔ Puede usar un número ilimitado de puntos de inyección de forma simultánea. Los puntos donde se aplican las inyecciones deben distar al menos 5 cm entre ellos.
- ➔ Si usa la técnica de perfusión asistida por dispositivo (por ejemplo, perfusión asistida por bomba), puede usar de forma simultánea más de un dispositivo de perfusión.
- ➔ Si usa la técnica de perfusión por empuje manual con una jeringa, puede usar solo un lugar de perfusión por jeringa. Si necesita administrar una jeringa adicional de Hizentra, debe usar una nueva aguja de inyección estéril y cambiar el lugar de perfusión.
- ➔ El volumen de producto perfundido en un sitio determinado puede variar.

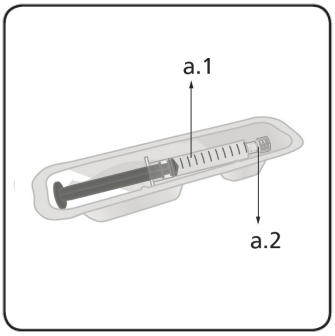
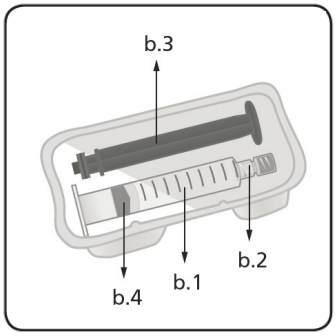
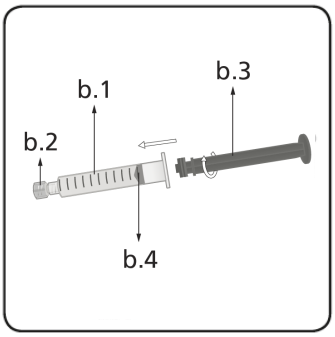
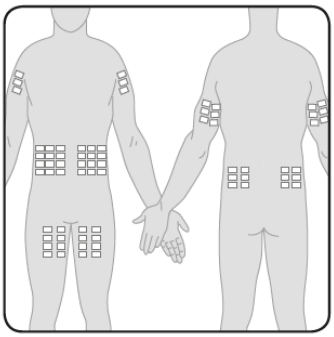
Velocidad(es) de perfusión
Su médico determinará la técnica de perfusión adecuada y la velocidad de perfusión para usted teniendo en cuenta su dosis individual, frecuencia de dosificación y tolerabilidad del producto.

Perfusión asistida por dispositivo:
La velocidad de perfusión inicial recomendada es de hasta 20 ml/hora por punto. Si es bien tolerada, la velocidad de perfusión se puede aumentar de forma gradual a 35 ml/hora por punto para las dos perfusiones posteriores. A partir de entonces, la velocidad de perfusión se puede aumentar según su tolerabilidad.

Perfusión por empuje manual:
La velocidad de perfusión inicial recomendada es de hasta 0,5 ml/min por punto (30 ml/hora por punto). Si es bien tolerada, la velocidad de perfusión se puede aumentar hasta 2,0 ml/min por punto (120 ml/hora por punto) para perfusiones posteriores. A partir de entonces, la velocidad de perfusión se puede aumentar aún más según su tolerabilidad.

Instrucciones de uso

Siga los siguientes pasos y use una técnica aséptica para administrar Hizentra.	
1	**Limpie la superficie** Limpie a fondo la mesa u otra superficie plana usando un paño antiséptico.
2	**Ensamble los accesorios** Coloque Hizentra y el resto de accesorios y equipos necesarios para la perfusión sobre una superficie limpia y plana.
3	**Lávase y séquese a fondo las manos**
4	**Revise el blíster con la jeringa precargada** Inspeccione visualmente en Hizentra la presencia de partículas en la solución o la decoloración de la solución, así como la fecha de caducidad antes de administrar Hizentra. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas. No use soluciones que se hayan congelado. Administre la solución cuando se encuentre a temperatura ambiente o a temperatura corporal. Una vez abierto el vial, use la solución inmediamente. Deseche el paquete absorbente de oxígeno (el cual se encuentra debajo de la jeringa).

5	**Preparación de Hizentra para perfusión** Las jeringas precargadas de 5 ml, 10 ml, 20 ml y 50 ml se suministran preparadas para su uso. Las jeringas precargadas de 5 ml y 10 ml (a.1) están completamente ensambladas.  Para la jeringa precargada de 20 ml y 50 ml (b.1), atornille la varilla del émbolo (b.3) en el tapón de la jeringa precargada con la rosca interior (b.4) antes de usar.  Todas las jeringas precargadas poseen un conector luer lock estándar (a.2 y b.2), que es un conector de rosca en la punta de la jeringa que crea un sello a prueba de fugas. Si usa una bomba para la jeringa, las jeringas precargadas de Hizentra se pueden colocar directamente en la bomba de la jeringa si el tamaño de la jeringa coincide con los requisitos de la bomba. Si la jeringa precargada puede colocarse directamente en la bomba, pase directamente al paso 6.  Si la jeringa precargada de Hizentra no coincide con los requisitos de la bomba, entonces el contenido de la jeringa precargada puede transferirse a otra jeringa del tamaño específico para la bomba.
6	**Prepare el conector** Acople el conector de administración o el equipo de agujas a la jeringa. Cebe el conector para eliminar el aire restante.
7	**Prepare el(los) punto(s) de perfusión** **Seleccione el(los) punto(s) de perfusión –** El número y la localización de los puntos de perfusión dependen del volumen total de la dosis. Cada punto de perfusión debe estar separado por al menos 5 cm. Puede utilizar un número ilimitado de puntos de perfusión de forma simultánea.  **Limpie el(los) punto(s) de perfusión** utilizando una preparación cutánea antiséptica. Deje que cada punto se seque antes de proceder.
8	**Inserte la aguja** Tome la piel entre 2 dedos e inserte la aguja en el tejido subcutáneo.

	Asegure la aguja en la piel – En caso necesario, use una gasa y esparadrapo o apósito transparente para asegurar la aguja en su sitio.
9	**Perfunda Hizentra** Inicie la perfusión. Si utiliza una bomba de perfusión, siga las instrucciones del fabricante.
10	**Registre la perfusión** Registre los siguientes datos en su diario de tratamiento: • la fecha de administración, • el número de lote del medicamento, y • el volumen perfundido, la velocidad de flujo, el número y la localización de los puntos de perfusión.
11	**Limpieza** Deseche el producto no utilizado y todos los accesorios utilizados después de la administración junto con el paquete absorbente de oxígeno de acuerdo con los requisitos locales.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este producto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si usa más Hizentra del que debe
Informe a su médico a la mayor brevedad si cree que ha recibido demasiado Hizentra.

Si olvidó usar Hizentra
Informe a su médico a la mayor brevedad si cree que ha omitido una dosis.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

► En casos aislados, puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas y se pueden producir reacciones alérgicas como un descenso repentino de la tensión arterial o shock (p. ej., se puede sentir aturdido o mareado, sentir mareo al levantarse, tener las manos y los pies fríos, una sensación anómala de latido cardíaco o dolor torácico o tener visión borrosa).
► En casos aislados, puede experimentar dolor y/o hinchazón de un brazo o pierna con calor en la zona afectada, decoloración de un brazo o pierna, falta de aliento inexplicable, dolor torácico o malestar que empeora con la respiración profunda, pulso rápido inexplicable, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, confusión repentina o dificultad para hablar o comprender, que podrían ser signos de un coágulo de sangre.
► En casos aislados, puede tener un fuerte dolor de cabeza con náuseas, vómitos, rigidez en el cuello, fiebre y sensibilidad a la luz, que podrían ser signos de SMA (síndrome de meningitis aséptica), que es una inflamación temporal no infecciosa reversible de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal.

➔ Si nota tales signos durante la perfusión de Hizentra, interrumpa la perfusión y vaya al hospital más cercano de forma inmediata.

Ver también la sección 2 de este prospecto sobre el riesgo de reacciones alérgicas, coágulos de sangre y SMA.

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos controlados se presentan en orden decreciente de frecuencia. Los efectos adversos observados postcomercialización son de frecuencia desconocida:

Los efectos adversos siguientes son **muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):
- Dolor de cabeza
- Erupción
- Reacciones en la zona de perfusión

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100):
- Mareos
- Migraña
- Presión arterial aumentada (hipertensión)
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Malestar general (náuseas)
- Vómitos
- Picor (prurito)
- Ronchas (urticaria)
- Dolor relacionado con los músculos y huesos (dolor musculoesquelético)
- Fiebre
- Dolor articular (artralgia)
- Cansancio (fatiga), que incluye indisposición (malestar general)
- Dolor en el pecho
- Síntomas similares a los de la gripe
- Dolor

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000):
- Hipersensibilidad
- Movimientos de agitación involuntarios en una o más partes del cuerpo (temblores, incluida hiperactividad psicomotora)
- Latido cardiaco rápido (taquicardia)
- Enrojecimiento
- Espasmos musculares
- Debilidad muscular
- Escalofríos, que incluye temperatura corporal baja
- Resultados anómalos de análisis de sangre que pueden indicar alteraciones de las funciones hepática y renal

En casos aislados, puede ocurrir una úlcera en el lugar de perfusión o sensación de ardor.
➔ Puede reducir posibles efectos adversos si perfunde lentamente Hizentra.

Estos efectos adversos pueden producirse aunque usted haya recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien.

Consulte también la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar Hizentra", donde encontrará información adicional sobre los factores que pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hizentra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de EXP.
- Debe utilizarla/perfundirla lo antes posible después de abrir la jeringa precargada. No utilice Hizentra si el vial está abierto o defectuoso.
- No conservar a temperatura superior a 25 °C.
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hizentra

- El **principio activo** es la inmunoglobulina humana normal. Un ml contiene 200 mg de inmunoglobulina humana normal, de la cual al menos un 98% es inmunoglobulina de tipo G (IgG).
  El porcentaje aproximado de las subclases de IgG es el siguiente:
  IgG1 ..... 69%
  IgG2 ..... 26%
  IgG3 ..... 3%
  IgG4 ..... 2%
  Este medicamento contiene trazas de IgA (no más de 50 microgramos/ml).

- Los **demás componentes** (excipientes) son L-prolina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Hizentra y contenido del envase
Hizentra es una solución inyectable subcutánea (200 mg/ml). El color puede variar de amarillo pálido a marrón claro.
Hizentra está disponible en jeringas precargadas de 5, 10, 20 o 50 ml. Cada jeringa precargada está envasada en un blíster que contiene un paquete absorbente de oxígeno para protegerlo de la decoloración. Deseche el paquete absorbente de oxígeno.

Hizentra también está disponible en viales de 5, 10, 20 y 50 ml.

Tamaños de envases
Packs de 1 (para 5, 10, 20, 50 ml) o 10 (para 5, 10, 20 ml) jeringas precargadas.
Hizentra también está disponible en envases de 1, 10 o 20 viales.

Por favor, tenga en cuenta que este envase no contiene toallitas con alcohol, agujas ni otros accesorios o equipos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
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

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

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

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

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

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 srl
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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.