ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgSC).

1 ml contient :
Protéine plasmatique humaine..... 200 mg
(pureté de l'IgG au moins égale à 98 %)

Chaque flacon de 5 ml de solution contient : 1 g de protéine plasmatique humaine
Chaque flacon de 10 ml de solution contient : 2 g de protéines plasmatiques humaines
Chaque flacon de 20 ml de solution contient : 4 g de protéines plasmatiques humaines
Chaque flacon de 50 ml de solution contient : 10 g de protéines plasmatiques humaines

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs moyennes) :
IgG1.....62-74 %
IgG2.....22-34 %
IgG3.....2-5 %
IgG4.....1-3 %

La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.

Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.

Excipients à effet notoire :
Hizentra contient approximativement 250 mmol/l (limites : 210 à 290) de L-proline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable sous-cutanée.
La solution est claire et jaune pâle ou brun clair.
Hizentra a une osmolalité d'environ 380 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :
- agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
- déficit immunitaire commun variable
- déficit immunitaire combiné sévère
- déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes

Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et initialement surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.

Posologie

Adultes et enfants (0 à 18 ans)

La dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie administrée par voie sous-cutanée doit permettre d'obtenir un taux soutenu d'IgG. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés.

La posologie étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la posologie pour la population pédiatrique n'est pas considérée comme différente de celle des adultes.

Hizentra a été évalué chez 33 sujets en pédiatrie (21 enfants [âgés de 3 à 11 ans] et 12 adolescents [âgés de 12 à 16 ans]) atteints de déficit immunitaire primitif (DIP). Aucune exigence relative à la dose pédiatrique n'a été requise afin d'atteindre les taux sériques d'IgG souhaités.

Population âgée
La dose étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la dose pour la population âgée n'est pas différente de celle des adultes.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Le médicament doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Hizentra peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras, et la face latérale de la hanche. Si des quantités importantes sont administrées (> 25 ml), il est conseillé de les injecter sur plusieurs sites. Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins du patient et ne doit pas dépasser 15 ml/heure/site (voir aussi rubrique 4.4). S'il est bien toléré, le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 25 ml/heure/site.
Des pompes à perfusion adaptées à l'administration par voie sous-cutanée d'immunoglobulines peuvent être utilisées. Jusqu'à 4 sites d'injection peuvent être utilisés simultanément, sous réserve que le débit de perfusion maximal pour l'ensemble des sites ne dépasse pas 50 ml/heure. Les sites d'injection doivent être espacés au minimum de 5 cm.

Toute perfusion sous-cutanée à domicile doit être instaurée et initialement surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge des patients à domicile. Le patient ou le soignant sera formé aux techniques de perfusion, à la tenue d'un carnet de traitement et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en section 6.1 (voir rubrique 4.4).
Patients atteints d'hyperprolinémie de type I ou II.
Hizentra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hizentra doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. L'administration accidentelle de Hizentra dans un vaisseau sanguin peut entraîner un choc.

Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être respecté. Les patients doivent être étroitement suivis et surveillés à la recherche d'un éventuel effet indésirable au cours de la perfusion.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque le traitement a été suspendu pendant plus de huit semaines.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients :

- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2) ;
- sont étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. Plus particulièrement, afin de détecter des réactions indésirables potentielles, les patients naïfs à l'immunoglobuline humaine normale, les patients préalablement traités par un autre produit ou, après un long intervalle depuis la précédente perfusion doivent être surveillés au cours de la première perfusion et pendant l'heure qui suit. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Toute suspicion de réaction allergique ou anaphylactique exige un arrêt immédiat de l'injection. En cas d'état de choc, le traitement médical adapté doit être administré.

Hypersensibilité
Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par Hizentra uniquement sous étroite surveillance médicale.
Rarement, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur avec l'immunoglobuline humaine normale.

<u>Thromboembolie</u>
Des événements thromboemboliques artériels et veineux, incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (par exemple âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients avec troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients sévèrement hypovolémiques, patients atteints de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient d'indiquer aux patients quels sont les premiers symptômes des événements

thromboemboliques, y compris essoufflement, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques centraux et douleur thoracique, et de leur conseiller de contacter leur médecin dès qu'apparaissent ces symptômes. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant d'utiliser des immunoglobulines.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)
Des cas de SMA ont été rapportés lors de l'utilisation des IGIV ou des IGSC. Généralement, le syndrome commence à se manifester plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Le SMA se caractérise par les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement. Les patients présentant des signes et symptômes du SMA doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, incluant des examens du LCR, afin d'écarter toute autre cause d'une méningite. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut résulter en la rémission du SMA en l'espace de quelques jours et sans laisser de séquelles.

Information sur la prévention du risque de transmission d'agents infectieux
Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que les virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante, ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines et l'on assume que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro du lot du médicament chaque fois que Hizentra est administré à un patient, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Interférence avec des tests sérologiques
Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'allo-anticorps contre les globules rouges (test de Coombs).

Teneur en sodium
Hizentra est pratiquement exempt de sodium.

Population pédiatrique
Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population pédiatrique.

Population âgée
Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population âgée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pour une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler la teneur en anticorps chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Population pédiatrique
Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population pédiatrique.

Population âgée
Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population âgée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme enceinte. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la grossesse, ou pour le fœtus et le nouveau-né.
La poursuite du traitement chez la femme enceinte assure une immunité passive pour le nouveau-né.

Allaitement
Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme allaitant sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme allaitant. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur le nouveau-né.
Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

Fécondité
L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Hizentra n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Des réactions indésirables de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, douleur, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et rash.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Tableau listant les effets indésirables
Les effets indésirables (EI) ont été recueillis dans le cadre d'une étude de phase I menée chez des sujets sains (n = 28) et de deux études de phase III menées chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (n = 100) et traités par Hizentra. Les EI rapportés au cours de ces trois études

cliniques sont résumés et présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA) et par fréquence. La fréquence par perfusion a été évaluée selon les critères suivants : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (≥1/10 000, <1/1 000).

Fréquence des effets indésirables (EI) lors des études cliniques avec Hizentra

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	**Fréquence des EI** (Termes préférentiels MedDRA, PT)			
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Infections et infestations				Rhinopharyngite
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Affections du système nerveux		Céphalée		Vertiges, migraine, hyperactivité psychomotrice, somnolence
Affections cardiaques				Tachycardie
Affections vasculaires				Hématome, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Toux
Affections gastro-intestinales			Vomissements	Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit	Dermatite de contact, érythème, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie, lombalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, douleur aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection/ de perfusion		Fatigue, douleur	Douleur thoracique, frissons, sensation de froid, hypothermie, symptômes grippaux, malaise, pyrexie
Investigations				Augmentation de l'aldolase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la tension artérielle, augmentation de la température corporelle, perte de poids

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	**Fréquence des EI** (Termes préférentiels MedDRA, PT)			
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Contusion

En plus des EI susmentionnés, les effets indésirables suivants ont été observés durant l'utilisation d'Hizentra post-AMM :

Affections du système immunitaire : réactions anaphylactiques

Affections du système nerveux : syndrome de méningite aseptique (SMA), tremblements, sensation de brûlure

Affections vasculaires : événements thromboemboliques

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : ulcération du site de perfusion

La fréquence de ces réactions n'est pas connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Population pédiatrique
Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population pédiatrique. Veuillez vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance.

Population âgée
Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population âgée. Les informations disponibles provenant d'essais cliniques sont limitées et n'ont montré aucune différence entre le profil de sécurité des patients ≥ 65 ans et celui des patients plus jeunes.
L'expérience après la mise sur le marché d'Hizentra chez les patients ≥ 65 ans montre un profil de sécurité similaire que chez les patients plus jeunes.
Veuillez vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance.
Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antisérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales pour administration extravasculaire, code ATC : J06BA01.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1 000 donneurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Dans l'étude européenne, 51 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 3 à 60 ans, ont été traités par Hizentra pendant une période allant jusqu'à 41 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,12 g/kg de poids corporel. Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à des concentrations moyennes comprises entre 7,99 et 8,25 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 1 831 perfusions de Hizentra chaque semaine.

Dans l'étude américaine, 49 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 5 à 72 ans, ont été traités par Hizentra pendant une période allant jusqu'à 15 mois. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,23 g/kg de poids corporel. Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à une concentration moyenne de 12,53 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 2 264 perfusions de Hizentra chaque semaine.

Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée pendant la période d'efficacité chez les sujets recevant Hizentra au cours des études cliniques.

Population pédiatrique
Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques ayant participé aux études.

Population âgée
Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients âgés ayant participé aux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie sous-cutanée de Hizentra, les pics plasmatiques sont atteints en 2 jours environ.

Lors d'un essai clinique évaluant Hizentra (n = 46), les sujets ont atteint des taux résiduels stables (taux moyen de 8,1 g/l) pendant 29 semaines alors qu'ils recevaient chaque semaine une dose moyenne comprise entre 0,06 et 0,24 g/kg de poids corporel.

Des simulations basées sur des modèles pharmacocinétiques de population empiriques suggèrent que des niveaux d'exposition aux IgG comparables ($ASC_{0\text{-}14jours}$, $C_{min\ 14jours}$) peuvent être obtenus si Hizentra est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en utilisant le double de la dose hebdomadaire pendant le traitement d'entretien.
Ces simulations suggèrent en outre que des taux sériques résiduels comparables d'IgG peuvent être obtenus lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'Hizentra est administrée en quantités proportionnelles plus d'une fois par semaine (par exemple, 2 fois par semaine, 3 fois par semaine, 5 fois par semaine ou tous les jours).

La simulation de l'absence d'administration de 2 à 3 doses quotidiennes aboutie à une réduction médiane des taux sériques d'IgG ≤ 4 % par rapport à l'administration quotidienne régulière. En compensant les doses non administrées lorsque l'administration quotidienne reprend, le profil des concentrations médianes est restauré en 2 à 3 jours. Si les doses non administrées ne sont pas compensées lors de la reprise de l'administration, les taux résiduels d'IgG peuvent mettre jusqu'à 5 à 6 semaines pour revenir à l'état d'équilibre.

Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Population pédiatrique
Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients enfants de l'étude.

Population âgée
Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients âgées de l'étude.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. La L-proline est un acide aminé physiologique non essentiel.

La sécurité de Hizentra a été évaluée dans plusieurs études précliniques, avec une attention particulière pour l'excipient L-proline. Les données non cliniques obtenues sur la base des études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-proline
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.
Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5, 10 ou 20 ml de solution en flacon (verre de type I) et 50 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyl), d'une capsule (sertissage en aluminium) et d'un disque amovible (plastique).

Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons :
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Hizentra est une solution prête à l'emploi dans des flacons à usage unique. Comme la solution ne contient pas de conservateur, Hizentra doit être utilisé/perfusé dès que possible après l'ouverture du flacon.

Le médicament doit être à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

La solution doit être claire et jaune pâle ou brun clair.
Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant des particules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 14 avril 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu/

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3000 Berne 22
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la présentation des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit sont énoncées dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE ainsi que les mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
Immunoglobuline humaine normale (IgSC)

2. COMPOSITION EN SUBTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient :
Protéine plasmatique humaine. 200 mg
IgG..... ≥ 98 %
IgA.....≤ 50 microgrammes

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-proline, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.
Lire la notice avant utilisation pour davantage d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hizentra

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
Immunoglobuline humaine normale (IgSC)
Voie sous-cutanée uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

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

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
Immunoglobuline humaine normale (IgSC = **I**mmuno**g**lobuline **s**ous-**c**utanée)

▼

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hizentra et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?
3. Comment utiliser Hizentra ?
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hizentra ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hizentra et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Hizentra ?
Hizentra appartient à la classe de médicaments appelée immunoglobulines normales humaines. Les immunoglobulines sont également connues sous le nom d'anticorps et sont des protéines du sang qui aident votre organisme à combattre les infections.

Quel est le mécanisme d'action de Hizentra ?
Hizentra contient des immunoglobulines qui ont été fabriquées dans le sang d'individus sains. Le médicament agit exactement de la même manière que les immunoglobulines naturellement présentes dans votre sang.

Dans quel cas Hizentra est-il utilisé ?
Hizentra est utilisé pour ramener des taux anormalement bas d'immunoglobulines dans votre sang à des valeurs normales (traitement substitutif). Le médicament est utilisé dans deux situations différentes :

1. Traitement des adultes et des enfants nés avec une capacité réduite ou l'incapacité à fabriquer des immunoglobulines (déficit immunitaire primitif (DIP)). Ceci inclut des affections telles que :
   - faibles taux d'immunoglobulines (hypogammaglobulinémie) ou absence d'immunoglobulines (agammaglobulinémie) dans le sang
   - combinaison de faibles taux d'immunoglobulines, infections fréquentes et incapacité à produire des quantités adéquates d'anticorps après la vaccination (déficit immunitaire commun variable)
   - combinaison d'un faible taux ou d'absence d'immunoglobulines et cellules immunitaires absentes ou non fonctionnelles (déficit immunitaire combiné sévère)
   - déficits en certaines sous-classes d'immunoglobuline G entraînant des infections récurrentes.

2. Traitement des adultes et des enfants atteints de certains types de cancer du sang (tel que le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique) entraînant des taux sévèrement bas d'immunoglobulines dans le sang et des infections récurrentes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?

N'injectez PAS Hizentra :

► Si vous êtes allergique (hypersensible) aux immunoglobulines humaines, au polysorbate 80 ou à la L-proline.
  ➔ Avant le traitement, veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé de toute intolérance à l'un des composants précités dont vous avez pu faire l'objet.

► Si vous présentez une hyperprolinémie (une affection génétique qui se traduit par des taux élevés de proline, un acide aminé, dans le sang).

► Dans un vaisseau sanguin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Hizentra.

Vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines sans le savoir. Toutefois, les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement. Ceci peut se produire particulièrement si vous n'avez pas assez d'immunoglobulines de type A (IgA) dans votre sang (déficit en IgA).

➔ Veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé avant le traitement si vous présentez un déficit en immunoglobulines de type A (IgA). Hizentra contient des quantités résiduelles d'IgA susceptibles d'entraîner une réaction allergique.

Dans ces rares cas, des réactions allergiques comme une chute de tension soudaine ou un choc peuvent se manifester (voir aussi rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

➔ Si vous remarquez de tels symptômes au cours de la perfusion de Hizentra, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Il décidera si le débit de perfusion doit être diminué ou si la perfusion doit être totalement arrêtée.

➔ Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins ou des caillots sanguins, si votre sang est épais, ou si vous êtes immobilisé(e) depuis longtemps. Ces éléments peuvent augmenter votre risque d'avoir un caillot sanguin après avoir utilisé Hizentra. Informez également votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments car certains, tels que ceux qui contiennent de l'œstrogène (par exemple, pilules contraceptives), peuvent augmenter votre risque de développer un caillot sanguin. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes et des symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, douleur et gonflement d'un membre, faiblesse ou engourdissement d'un côté du corps après avoir reçu Hizentra.

➔ Contactez votre médecin si vous présentez les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement après avoir reçu Hizentra. Votre médecin décidera s'il est nécessaire d'effectuer d'autres tests et de poursuivre ou non le traitement par Hizentra.

Votre médecin évitera les complications potentielles en s'assurant que :

► Vous n'êtes pas sensible à l'immunoglobuline humaine normale.
  Le médicament doit, dans un premier temps, être injecté lentement. Le débit de perfusion recommandé doit être strictement suivi (voir rubrique 3 « Comment utiliser Hizentra ?»).

► Vous serez étroitement surveillé à la recherche d'éventuels symptômes pendant toute la durée de la perfusion, plus particulièrement :
  - si vous recevez de l'immunoglobuline humaine normale pour la première fois
  - si vous avez reçu un médicament différent auparavant
  - si le traitement a été interrompu pendant une longue période (plus de huit semaines).

Dans ces circonstances, une surveillance est recommandée pendant la première perfusion et pendant l'heure qui suit. Si les points ci-dessus ne vous concernent pas, il est recommandé de rester en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Autres médicaments et Hizentra

➔ Informez votre médecin ou professionnel de santé si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

➔ Vous ne devez pas mélanger Hizentra avec d'autres médicaments.

➔ Avant d'être vacciné(e) par votre médecin, veuillez l'informer de votre traitement par Hizentra. Hizentra peut altérer l'efficacité de certains vaccins à virus vivant atténué, notamment les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. En conséquence, vous devez attendre 3 mois au moins avant de pouvoir recevoir ces vaccins après la prise de ces médicaments. Cette perte d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an pour la vaccination contre la rougeole.

Grossesse, allaitement et fécondité

➔ Veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé que vous êtes enceinte, que vous prévoyez de tomber enceinte ou que vous allaitez. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir Hizentra au cours de votre grossesse ou pendant que vous allaitez.

Aucune étude clinique sur Hizentra n'a été menée chez la femme enceinte. Cependant, des médicaments contenant des immunoglobulines sont utilisés chez des femmes enceintes ou allaitantes depuis des années et aucun effet nocif sur la grossesse ou chez le bébé n'a été observé.

Si vous allaitez et recevez Hizentra, les immunoglobulines du médicament peuvent également être présentes dans le lait maternel. Par conséquent, votre bébé peut être protégé contre certaines infections.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet n'est attendu sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines avec Hizentra.

Hizentra contient de la proline

Vous ne devez pas l'utiliser si vous souffrez d'hyperprolinémie. (voir aussi rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?»). Veuillez le signaler à votre médecin avant le traitement.

Autres informations importantes sur Hizentra

Tests sanguins

Après l'administration de Hizentra, les résultats de certains tests sanguins (tests sérologiques) peuvent être altérés pendant un certain temps.

➔ Veuillez informer le médecin de votre traitement par Hizentra avant tout test sanguin.

Informations sur la composition de Hizentra

Hizentra est produit à partir de plasma humain (la partie liquide du sang). Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont prises pour éviter une contamination des patients. Ces mesures comprennent :

- une sélection rigoureuse des donneurs de sang ou de plasma visant à exclure ceux présentant un risque infectieux *et*
- une recherche de signes de virus/d'infections effectuée sur chaque don et pool de plasma.

Les fabricants de ces médicaments intègrent également au processus des étapes d'inactivation ou d'élimination des virus du sang ou du plasma. Malgré ces mesures, la possibilité d'une contamination ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'infection.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ou virus du SIDA), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C (inflammation hépatique), ainsi que vis-à-vis des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

➔ Chaque fois que vous recevez une dose de Hizentra, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit pour garder une trace des lots utilisés (voir rubrique 3, « Comment utiliser Hizentra »).

3. Comment utiliser Hizentra ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie
Votre médecin calculera la dose que vous pouvez recevoir en se basant sur votre poids et votre réponse au traitement.

Votre médecin déterminera si vous avez besoin d'une dose de charge (patients adultes et pédiatriques) comprise au moins entre 1 et 2,5 ml/kg de poids corporel, répartie sur plusieurs jours. Puis vous pourrez recevoir des doses d'entretien à intervalles réguliers, une fois par jour à une fois toutes les deux semaines, afin de parvenir à une dose cumulée mensuelle d'environ 2 à 4 ml/kg de poids corporel. Votre professionnel de santé peut ajuster la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Ne modifiez pas la dose ou l'intervalle d'administration sans consulter votre médecin. Si vous pensez que vous devriez recevoir Hizentra plus ou moins fréquemment, adressez-vous à votre médecin.
Si vous pensez avoir manqué une dose, contactez votre médecin aussi rapidement que possible.

Mode et voie d'administration
En cas de traitement à domicile, il sera instauré par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires et habitué à la prise en charge des patients dans le cadre d'un traitement à domicile.

Vous serez formé :
- aux techniques aseptiques de perfusion
- à la tenue d'un carnet de traitement, et
- aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Site(s) d'injection
- Administrer Hizentra sous la peau uniquement.
- Vous pouvez injecter Hizentra dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras et la face latérale de la hanche. Si des quantités importantes sont administrées (> 25 ml), essayer de les administrer sur plusieurs sites.
- Vous pouvez utiliser jusqu'à 4 sites d'injection simultanément, sous réserve que le débit de perfusion maximal pour l'ensemble des sites ne dépasse pas 50 ml/heure. Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

Débit de perfusion
Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 15 ml/heure/site. S'il est bien toléré, vous pouvez augmenter progressivement le débit jusqu'à 25 ml/heure/site.

Autres instructions d'utilisation
- Hizentra est une solution prête à l'emploi (voir rubrique 5 « Comment conserver Hizentra ? » et rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).

- Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant des particules.
- Ne pas utiliser de solutions qui ont été congelées.
- Administrer la solution à température ambiante ou à la température corporelle.
- Une fois le flacon ouvert, utiliser la solution immédiatement.
- Notez les informations suivantes dans votre carnet de traitement :
  - la date d'administration,
  - le numéro du lot du médicament, et
  - le volume injecté, le débit de l'injection, ainsi que le nombre et l'emplacement des sites d'injection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou professionnel de santé.

Si vous avez pris plus de Hizentra que vous n'auriez dû
Si vous pensez avoir pris trop de Hizentra, informez-en votre médecin dans les plus brefs délais.

Si vous oubliez de prendre Hizentra
Si vous pensez avoir manqué une dose, informez-en votre médecin dans les plus brefs délais.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

► Vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines et des réactions allergiques telles qu'une chute de tension soudaine ou un choc peuvent survenir (par. ex. étourdissement, vertige, évanouissement en station debout, froid aux extrémités, sensation de battements irréguliers du cœur ou douleur de poitrine, vision brouillée).
  ➔ Si vous remarquez de tels symptômes au cours de la perfusion de Hizentra, informez-en immédiatement votre médecin.
  Veuillez également lire la rubrique 2 de cette notice concernant le risque de réactions allergiques.

► Vous pouvez réduire ou même éviter d'éventuels effets indésirables en perfusant lentement Hizentra.

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (surviennent dans plus de 1 perfusion sur 10) :
- Réactions au site d'injection

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (surviennent dans 1 à 10 perfusions sur 100) :
- Céphalée

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (surviennent dans 1 à 10 perfusions sur 1 000) :
- Vomissements
- Démangeaisons (prurit)
- Fatigue
- Douleurs

Les effets indésirables suivants sont **rares** (surviennent dans 1 à 10 perfusions sur 10 000) :
- Symptômes grippaux
- Hypersensibilité
- Vertiges
- Migraine
- Agitation
- Somnolence

- Pouls rapide
- Ecchymoses (hématomes et contusions)
- Bouffées de chaleur
- Toux
- Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale supérieure ou inférieure
- Diarrhée
- Nausée
- Réactions cutanées telles que irritation, rougeur, rash, cloque
- Douleur articulaire (arthralgie)
- Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, douleurs musculaires (myalgie)
- Douleurs dans la nuque, le dos, la poitrine, les bras et/ou les jambes
- Douleurs des muscles et des os (douleurs musculo-squelettiques)
- Présence de sang dans l'urine (hématurie)
- Frissons, sensation de froid, température corporelle basse (hypothermie)
- Symptômes pseudo-grippaux
- Sensation générale de malaise
- Fièvre
- Résultats des tests sanguins suggérant une altération des fonctions hépatique et rénale
- Hypertension artérielle
- Perte de poids

Dans des cas isolés, de sévères réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) du système immunitaire, un syndrome de méningite aseptique [SMA (une inflammation non infectieuse temporaire et réversible des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière), des tremblements (frissons), une sensation de brûlure, une thromboembolie (formation de caillots sanguins, qui risquent d'être transportés dans la circulation sanguine et qui sont susceptibles d'obstruer un vaisseau sanguin) et une ulcération du site de perfusion ont été observés durant le traitement par Hizentra.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants durant ou après une perfusion d'Hizentra :

➔ Une douleur et/ou gonflement d'un bras ou d'une jambe avec chaleur sur la zone affectée, la décoloration d'un bras ou d'une jambe, un essoufflement inexpliqué, une douleur ou une gêne thoracique qui s'aggrave lorsque vous respirez profondément, un pouls rapide inexpliqué, un engourdissement ou une faiblesse d'un côté du corps, une confusion soudaine ou une difficulté à vous exprimer ou à comprendre, pourraient être des signes d'un caillot sanguin.

➔ Un mal de tête intense accompagné de nausées, de vomissements, d'une raideur de la nuque, de fièvre et d'une sensibilité à la lumière pourraient être des signes du SMA.

De tels effets indésirables peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement.

Veuillez également vous référer à la rubrique 2 intitulée « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?» pour d'autres détails sur les circonstances qui augmentent le risque d'effet indésirable.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hizentra ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après la mention « EXP ».
- Comme la solution ne contient pas de conservateur, vous devez l'utiliser/ la perfuser dès que possible après ouverture du flacon.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Hizentra ?

- La substance active est de l'immunoglobuline humaine normale. Un ml contient 200 mg de protéine plasmatique humaine, composée d'au moins 98 % d'immunoglobuline de type G (IgG).
  Le pourcentage approximatif des sous-classes d'IgG est le suivant :
  IgG1 .....62-74 %
  IgG2 .....22-34 %
  IgG3 .....2-5 %
  IgG4 .....1-3 %
  Ce médicament contient des traces d'IgA (pas plus de 50 microgrammes/ml).
  Hizentra est essentiellement sans sodium.

- Les **autres composants** (excipients) sont la L-proline, le polysorbate 80 et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Hizentra et contenu de l'emballage extérieur ?
Hizentra est une solution injectable sous-cutanée (200 mg/ml). La couleur peut varier de jaune pâle à brun clair.
Hizentra est disponible en flacons de 5, 10, 20 ou 50 ml.

Conditionnements
Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

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

България
Новимед ООД
Тел: +359 2 850 86 17

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 241 416 442

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Ελλάδα
CSL Behring ΜΕΠΕ
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
PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 631 1833

Ireland
CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 (0)1444 447405

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

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

Κύπρος
ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΛΤΔ
Τηλ: +357 22677038

Latvija
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

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
Imed Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 663 43 10

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Nicopharma Distribution Group
Tel: +40 21 3272614

Slovenská republika
TIMED, s.r.o.
Tel: +421 2 4820 95 11

Slovenija
MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

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

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom
CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 (0)1444 447405

Lietuva
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament: http://www.ema.europa.eu/.